VOLUME III

IMUNOLOGIA E TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS

ATLAS ILUSTRADO





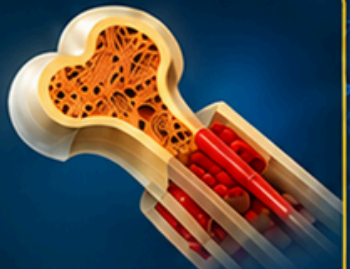
RIM



CORAÇÃO



PULMÃO



MEDULA ÓSSEA



CÓRNEA



PÂNCREAS

Dr. Luiz Fernando Jobim | Dra. Mariana Jobim
Beatriz Chamun Gil

IMUNOLOGIA E TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS

Marcos da Histocompatibilidade

Atlas Ilustrado — Volume III

Dr. Luiz Fernando Jobim
Dra. Mariana Jobim
Beatriz Chamun Gil

Edição dos Autores
Porto Alegre — 2026

IMUNOLOGIA E TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS
Atlas Ilustrado — Volume III

Autores
Luiz Fernando Jobim
Mariana Jobim
Beatriz Chamun Gil

© 2026 Luiz Fernando Jobim e Mariana Jobim e Beatriz Chamun Gil
Todos os direitos reservados.

1ª edição — 2026
Porto Alegre — RS — Brasil

Edição dos Autores
ISBN 978-65-02-40643-4

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Jobim, Luiz Fernando
Imunologia e transplantes de órgãos [livro eletrônico] : marcos da histocompatibilidade : volume III / Luiz Fernando Jobim, Mariana Jobim, Beatriz Chmum Gil. -- Porto Alegre, RS : Ed. dos Autores, 2026.
PDF

ISBN 978-65-02-40643-4

1. Imunologia 2. Transplantes de órgãos, tecidos etc. I. Jobim, Mariana. II. Gil, Beatriz Chmum. III. Título.

26-401012.0 CDD-616.07903

Índices para catálogo sistemático:

1. Atlas : Imunologia clínica : Medicina 616.07903

Eliete Marques da Silva - Bibliotecária - CRB-8/9380

SUMÁRIO

Prefácio 01

Apresentação 02

Capítulo 1 — História da Imunologia dos Transplantes 04

Capítulo 2 — Genética do Sistema HLA 26

Capítulo 3 — Estrutura e Função das Moléculas HLA 40

Capítulo 4 — Tipos de Transplantes e Conceitos Básicos 48

Capítulo 5 — Alorreconhecimento e Resposta Imunológica ao Enxerto 54

Capítulo 6 — Tipificação Molecular do HLA 61

Capítulo 7 — Sensibilização e Anticorpos Anti-HLA 82

Capítulo 8 — Prova Cruzada e Avaliação da Compatibilidade Imunológica 91

Capítulo 9 — Transplantes de Órgãos Sólidos 102

Capítulo 10 — Rejeição aos Transplantes 122

Capítulo 11 — Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas 147

Capítulo 12 — Casos Clínicos de Transplantes 170

Capítulo 13 — Refratariedade Plaquetária: Diagnóstico e Tratamento 208

Capítulo 14 — HLA e Doenças 221

Capítulo 15 — Questões de Múltipla Escolha e Gabarito Comentado 233

PREFÁCIO

O **Atlas de Imunologia de Transplantes** integra uma coleção composta também pelos **Atlas de Imunologia Básica Aplicada à Clínica e pelo de Imunologia Clínica e Alergia.** Juntas, essas obras foram concebidas especialmente para estudantes do curso de Medicina e para jovens médicos interessados em Imunologia.

O Laboratório de Imunologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi responsável por 6.375 transplantes até 2025, sendo que 3.035 de rins, 1.935 de medula óssea, 861 de fígado, 99 de pulmão e 445 de coração. Este Atlas representa a experiência de um grupo muito ativo de pesquisadores.

Tradicionalmente, a Imunologia Básica é ministrada nos primeiros anos do curso médico, enquanto o ensino clínico ocorre apenas anos mais tarde. Esse intervalo entre a aprendizagem dos fundamentos imunológicos e sua aplicação prática dificulta a integração do conhecimento.

Foi dessa percepção que nasceu esta coleção. Nosso principal objetivo foi aproximar continuamente a ciência básica da prática clínica, demonstrando ao estudante, desde o início da graduação, como os mecanismos imunológicos explicam as manifestações observadas diariamente nos pacientes.

A obra pode ser consultada em versão digital (PDF). Recomendamos sua leitura em duas páginas simultâneas (PDF), ajustadas à tela. Dessa forma, frequentemente o texto explicativo permanece ao lado da figura correspondente, favorecendo a compreensão dos conceitos. A utilização do recurso de ampliação ("zoom") permite melhor visualização dos detalhes das ilustrações.

Uma proposta de ensino

Esta obra foi concebida para ser utilizada dentro de uma metodologia de **aprendizagem ativa**, na qual o estudante assume papel de protagonista na construção do conhecimento.

Após a leitura de cada capítulo, recomenda-se a resolução das **Questões Comentadas** e Revisão correspondentes, favorecendo a consolidação progressiva do conhecimento.

Esses **Atlas** procuram desenvolver um raciocínio clínico fundamentado nos mecanismos imunológicos, aproximando a ciência básica da prática médica.

Os Autores

Imunologia e Transplantes de Órgãos

Apresentação

Esse texto ilustrado reúne matéria para o ensino e pesquisa em Imunologia. O objetivo é oferecer ao estudante e ao médico uma abordagem eminentemente prática, baseada em imagens e texto que se apoiam no Atlas de Alergia e Imunologia, outra publicação de nossa autoria.

Autores



Dr. Luiz Fernando Jobim

Professor Titular do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS e Chefe do Serviço de Imunologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por mais de 40 anos. Presidente da Academia Sul Riograndense de Medicina. Fundador da Clínica Jobim de Alergia e Imunologia. Pioneiro em Imunologia dos Transplantes no HCPA. Graduado em Medicina pela Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Especialista em Alergia e Imunologia pela ASBAI. Doutorado em Medicina pela UFRGS. Foi bolsista do CNPq na Universidade do Texas (Southwestern Medical School) e Pós graduação na Universidade de Oxford (UK).

Dra. Mariana Jobim



Mestre e Doutora em Ciências Médicas pela UFRGS. Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI). Aperfeiçoamento em Imunologia, Alergia e Imunogenética, tanto na Universidade de Oxford como no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Por 17 anos foi preceptora do ambulatório de Alergia e Imunologia do HCPA. Tem 36 trabalhos publicados em revistas nacionais e internacionais, participou de 34 capítulos de livros publicados. Médica do Corpo Clínico do Hospital Moinhos de Vento.

Dra. Beatriz Chamun Gil



Mestre em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande Do Sul (2013). Especialista em HIstocompatibilidade pela Associação Brasileira de Histocompatibilidade e Imunogenética, Especialista em Imunologia pelo Conselho Regional de Biologia, Bacharelado em Biopatologia pela Universidade Luterana do Brasil. É Bióloga e chefe da Unidade de Imunologia de Transplantes e Medicina Personalizada do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Clínica Jobim de Alergia e Imunologia.

Rua Tobias da Silva 99 # 502
Fone: 51-32221350
https://dnareference.com.br
secdnareference@gmail.com

Porto Alegre – RS

Capítulo 1 - História da Imunologia dos Transplantes

"A história dos transplantes é a história da integração entre cirurgia, imunologia e genética. Cada avanço científico aproximou a Medicina do objetivo de substituir um órgão doente por outro saudável e funcional."

Introdução

Poucas áreas da Medicina evoluíram tão rapidamente quanto os transplantes de órgãos. Em pouco mais de um século, um procedimento considerado impossível transformou-se em uma terapia capaz de prolongar e melhorar a vida de milhões de pacientes em todo o mundo.

Embora a habilidade cirúrgica tenha sido essencial para essa evolução, o verdadeiro sucesso dos transplantes somente foi alcançado com a compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos na rejeição dos enxertos. Descobertas fundamentais sobre histocompatibilidade, antígenos leucocitários humanos (HLA), resposta imune e compatibilidade entre doador e receptor permitiram que os transplantes deixassem de ser experimentais para se tornarem parte da prática clínica moderna.

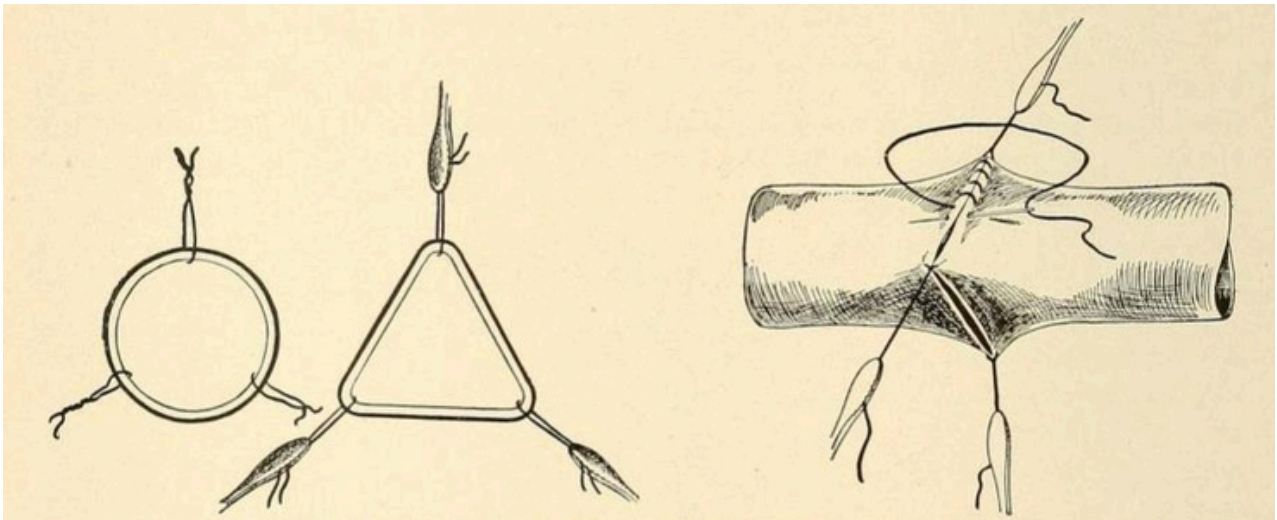
Este capítulo apresenta os principais marcos históricos da Imunologia dos Transplantes e homenageia os pesquisadores que construíram os fundamentos científicos dessa extraordinária área da Medicina.

Tabela 1. Marcos históricos da Imunologia dos Transplantes

Ano	Marco histórico	Contribuição
1902	Alexis Carrel desenvolve técnicas de sutura e anastomose vascular	Estabelece bases técnicas essenciais para o futuro transplante de órgãos.
1912	Alexis Carrel recebe o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina	Reconhecimento por seus trabalhos sobre sutura vascular e transplante de vasos sanguíneos e órgãos.
1944–1953	Peter Medawar demonstra que a rejeição de enxertos tem natureza imunológica	Estabelece as bases da Imunologia dos Transplantes e da tolerância imunológica adquirida.
1954	Joseph Murray e equipe realizam o primeiro transplante renal humano com sucesso duradouro, entre gêmeos idênticos	Demonstra a viabilidade clínica do transplante renal quando não existe barreira imunológica significativa.
1958	Jean Dausset identifica o primeiro antígeno leucocitário humano do sistema que posteriormente seria denominado HLA	Marco inicial da descoberta do sistema HLA e da histocompatibilidade humana.
1958–1962	Jon van Rood desenvolve estudos de aloanticorpos leucocitários e grupos leucocitários humanos	Contribui decisivamente para a caracterização do sistema HLA e sua aplicação à compatibilidade entre doador e receptor.
1964	Paul Terasaki e colaboradores desenvolvem e aperfeiçoam a técnica de microlinfocitotoxicidade	Permite tipificação HLA em pequena escala e torna-se fundamental para os testes de histocompatibilidade e para a prova cruzada.
1966–1969	Paul Terasaki demonstra a importância dos anticorpos pré-formados contra o doador e da prova cruzada (crossmatch)	Estabelece uma das principais bases para a prevenção da rejeição hiperaguda no transplante renal.
1967	Thomas Starzl e equipe obtêm os primeiros sucessos prolongados com transplante hepático	Estabelece o transplante de fígado como possibilidade terapêutica clínica.
1980	Prêmio Nobel para George Snell, Jean Dausset e Baruj Benacerraf	Reconhecimento das descobertas relacionadas à histocompatibilidade, ao MHC/HLA e à regulação genética da resposta imunológica.
Atualidade	Tipificação molecular HLA de alta resolução, NGS, pesquisa de anticorpos anti-HLA, DSA, crossmatch por citometria e virtual crossmatch	Permite avaliação imunológica mais precisa, melhor seleção de doadores e estratificação individualizada do risco de rejeição.

1. Alexis Carrel (1873–1944)





FIGS. 52, 53.—CARREL'S METHOD OF CIRCULAR ARTERIORRHAPHY.

O homem que tornou os transplantes possíveis

O nascimento da cirurgia dos transplantes está intimamente ligado ao trabalho do cirurgião francês Alexis Carrel, considerado o fundador da cirurgia vascular moderna. No início do século XX, o principal obstáculo ao transplante de órgãos não era a rejeição imunológica — ainda desconhecida —, mas a incapacidade de unir artérias e veias de forma segura e duradoura.

Em 1902, Carrel desenvolveu a revolucionária técnica de anastomose vascular triangulada, que permitia a sutura precisa de vasos sanguíneos de pequeno calibre, preservando o fluxo sanguíneo dos órgãos transplantados. Essa inovação transformou a cirurgia experimental e possibilitou os primeiros transplantes em modelos animais.

Embora esses enxertos evoluíssem para perda funcional devido à rejeição imunológica, os experimentos de Carrel demonstraram que o problema deixava de ser exclusivamente cirúrgico e passava a ser biológico. A partir desse momento, abriu-se o caminho para as futuras descobertas da imunologia dos transplantes.

Em reconhecimento à importância de suas pesquisas, Alexis Carrel recebeu o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1912, tornando-se um dos pioneiros mais influentes da Medicina do século XX.

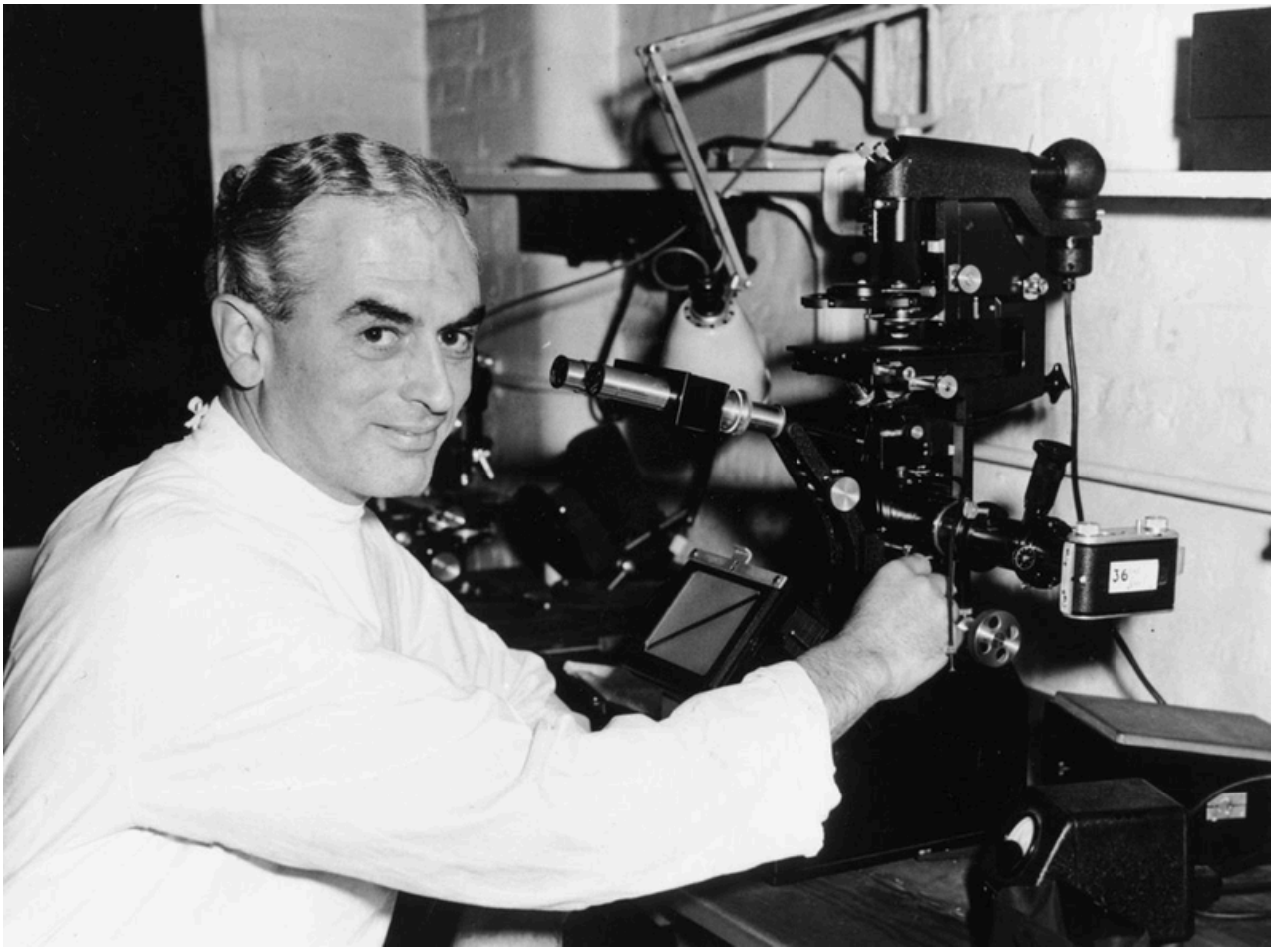
Principais contribuições

✓ Desenvolvimento das técnicas modernas de anastomose vascular.
✓ Fundação da cirurgia vascular experimental.
✓ Viabilização técnica dos transplantes de órgãos.
✓ Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1912).

Curiosidade histórica

Carrel realizou diversos experimentos de transplante em animais e trabalhou com o aviador Charles Lindbergh, desenvolvendo uma bomba de perfusão capaz de manter órgãos vivos fora do organismo. Esse conceito pioneiro antecipou, em várias décadas, as modernas técnicas de preservação de órgãos utilizadas atualmente nos programas de transplante.

2. Peter Brian Medawar (1915–1987)



O cientista que explicou a rejeição dos transplantes

Se Alexis Carrel tornou os transplantes tecnicamente possíveis, foi Peter Brian Medawar quem explicou por que eles frequentemente fracassavam. Seus estudos estabeleceram os fundamentos científicos da Imunologia dos Transplantes, demonstrando que a rejeição dos enxertos é um fenômeno imunológico e não apenas uma consequência da técnica cirúrgica.

Peter Medawar nasceu em 28 de fevereiro de 1915, em Petrópolis, Rio de Janeiro, Brasil, filho do comerciante libanês Nicholas Agnatius Medawar e da inglesa Edith Muriel Dowling. Ainda criança mudou-se para a Inglaterra, onde desenvolveu toda a sua formação acadêmica e carreira científica na Universidade de Oxford.

Durante a Segunda Guerra Mundial, Medawar iniciou estudos sobre enxertos de pele em pacientes com queimaduras extensas. Observou que enxertos provenientes de indivíduos diferentes eram inicialmente aceitos, mas posteriormente destruídos de maneira sistemática. Demonstrou, por meio de experimentos elegantes em modelos animais, que esse processo era mediado pelo sistema imunológico e possuía memória imunológica, característica típica da resposta imune adaptativa.

O experimento da tolerância imunológica

Em uma série de experimentos clássicos realizados no início da década de 1950, Peter Medawar, Rupert Billingham e Leslie Brent injetaram células de camundongos de uma linhagem em fetos ou recém-nascidos de outra linhagem. Quando esses animais atingiram a idade adulta, receberam enxertos de pele provenientes do mesmo doador das células previamente inoculadas. Diferentemente dos animais-controle, que rejeitavam rapidamente os enxertos, os animais expostos durante a vida fetal ou neonatal aceitaram-nos de forma duradoura, demonstrando que o sistema imunológico havia aprendido a reconhecer aqueles tecidos como próprios. Esse experimento comprovou a existência da tolerância imunológica adquirida, um dos conceitos mais importantes da imunologia moderna, e estabeleceu as bases para o desenvolvimento de estratégias destinadas a reduzir ou prevenir a rejeição nos transplantes.

Por essas contribuições, Peter Medawar recebeu o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1960, compartilhado com o imunologista australiano Frank Macfarlane Burnet.

Hoje, Medawar é reconhecido mundialmente como o pai da Imunologia dos Transplantes, tendo estabelecido os princípios biológicos que sustentam toda a prática transplantadora moderna.

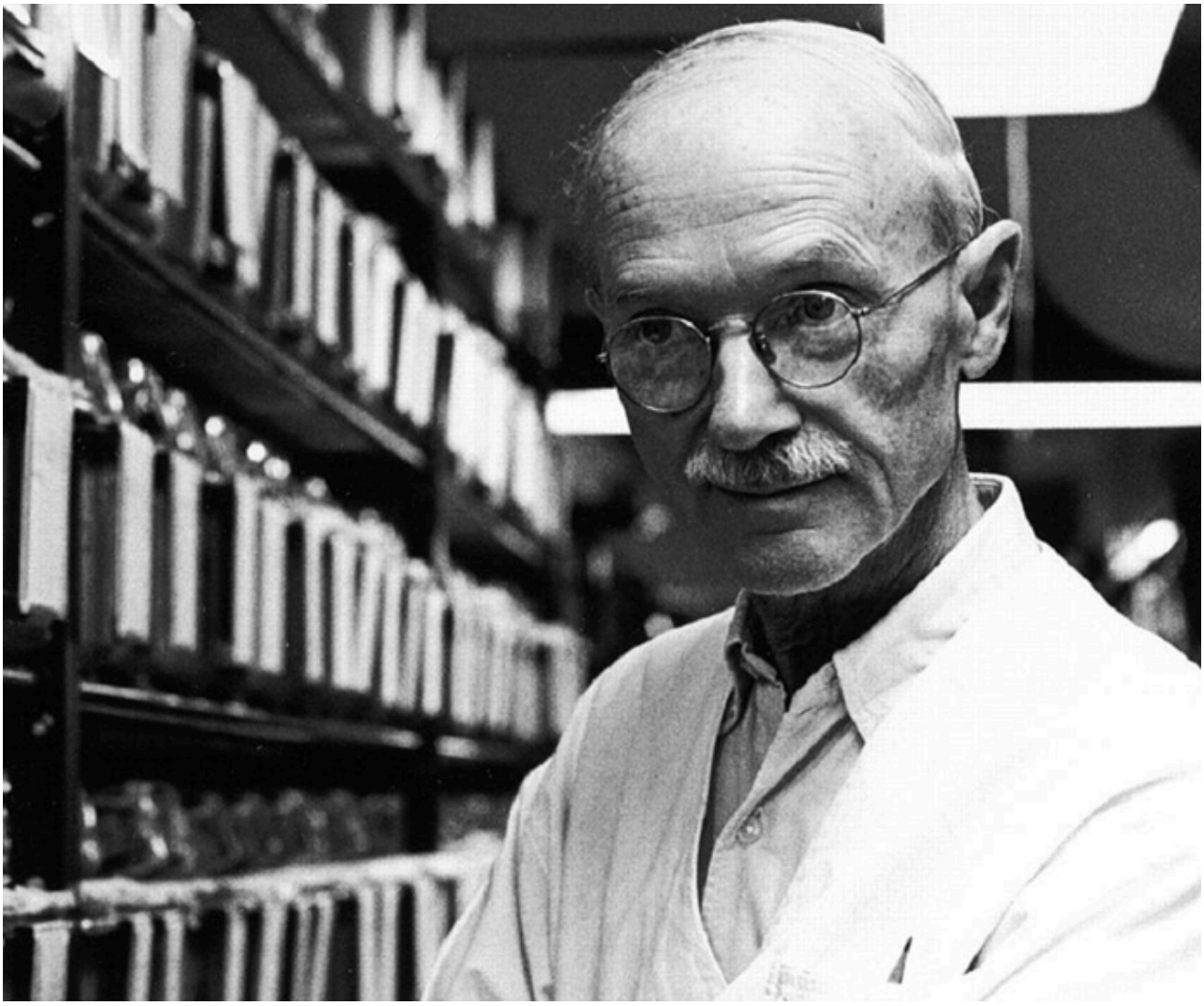
Principais contribuições

- Demonstrou que a rejeição dos enxertos é uma resposta imunológica específica.
- Comprovou a existência de memória imunológica na rejeição dos transplantes.
- Descobriu, juntamente com Billingham e Brent, o fenômeno da tolerância imunológica adquirida.
- Estabeleceu as bases científicas da Imunologia dos Transplantes.
- Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1960), juntamente com Frank Macfarlane Burnet.

Curiosidade histórica

Poucos médicos sabem que Peter Medawar nasceu no Brasil. Embora tenha desenvolvido toda a sua carreira científica na Inglaterra, seu nascimento ocorreu em Petrópolis (RJ), tornando-o um dos poucos laureados com o Prêmio Nobel nascidos em território brasileiro.

3. George D. Snell (1903–1996)



O geneticista que descobriu o Complexo Principal de Histocompatibilidade

Enquanto Alexis Carrel desenvolvia as bases cirúrgicas dos transplantes e Peter Medawar demonstrava que a rejeição era um fenômeno imunológico, permanecia uma questão fundamental: quais genes determinavam a

aceitação ou a rejeição de um enxerto?

A resposta começou a ser construída pelo geneticista norte-americano George Davis Snell, que dedicou décadas ao estudo da genética dos transplantes utilizando linhagens de camundongos isogênicos. Seus experimentos demonstraram que a sobrevivência de um enxerto dependia de um conjunto específico de genes herdados em bloco, responsáveis pelo reconhecimento imunológico entre indivíduos.

Na década de 1940, Snell identificou esse conjunto de genes, inicialmente denominado H-2, demonstrando que ele representava o principal determinante da compatibilidade entre doador e receptor em camundongos. Esse complexo passou a ser conhecido como Complexo Principal de Histocompatibilidade (Major Histocompatibility Complex – MHC).

Suas descobertas estabeleceram o fundamento genético da rejeição dos transplantes e serviram de modelo para a identificação do sistema HLA em humanos por Jean Dausset alguns anos depois.

O Complexo Principal de Histocompatibilidade

Snell demonstrou que os genes do MHC eram herdados em conjunto (haplótipos) e controlavam a intensidade da resposta imunológica contra tecidos transplantados.

Essa descoberta permitiu compreender que a compatibilidade genética entre doador e receptor era um dos principais fatores determinantes da sobrevida do enxerto, inaugurando uma nova era na imunologia dos transplantes.

Posteriormente verificou-se que praticamente todos os vertebrados apresentam um sistema equivalente ao MHC, altamente polimórfico e fundamental para a apresentação de antígenos aos linfócitos T.

O Prêmio Nobel

Em 1980, George Snell recebeu o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina, juntamente com Jean Dausset e Baruj Benacerraf, pelas descobertas relacionadas às estruturas geneticamente determinadas que regulam a resposta imunológica.

Essa premiação reconheceu três etapas complementares da história da imunologia:

- George Snell: genética do MHC.
- Jean Dausset: identificação do sistema HLA humano.
- Baruj Benacerraf: controle genético da resposta imune.

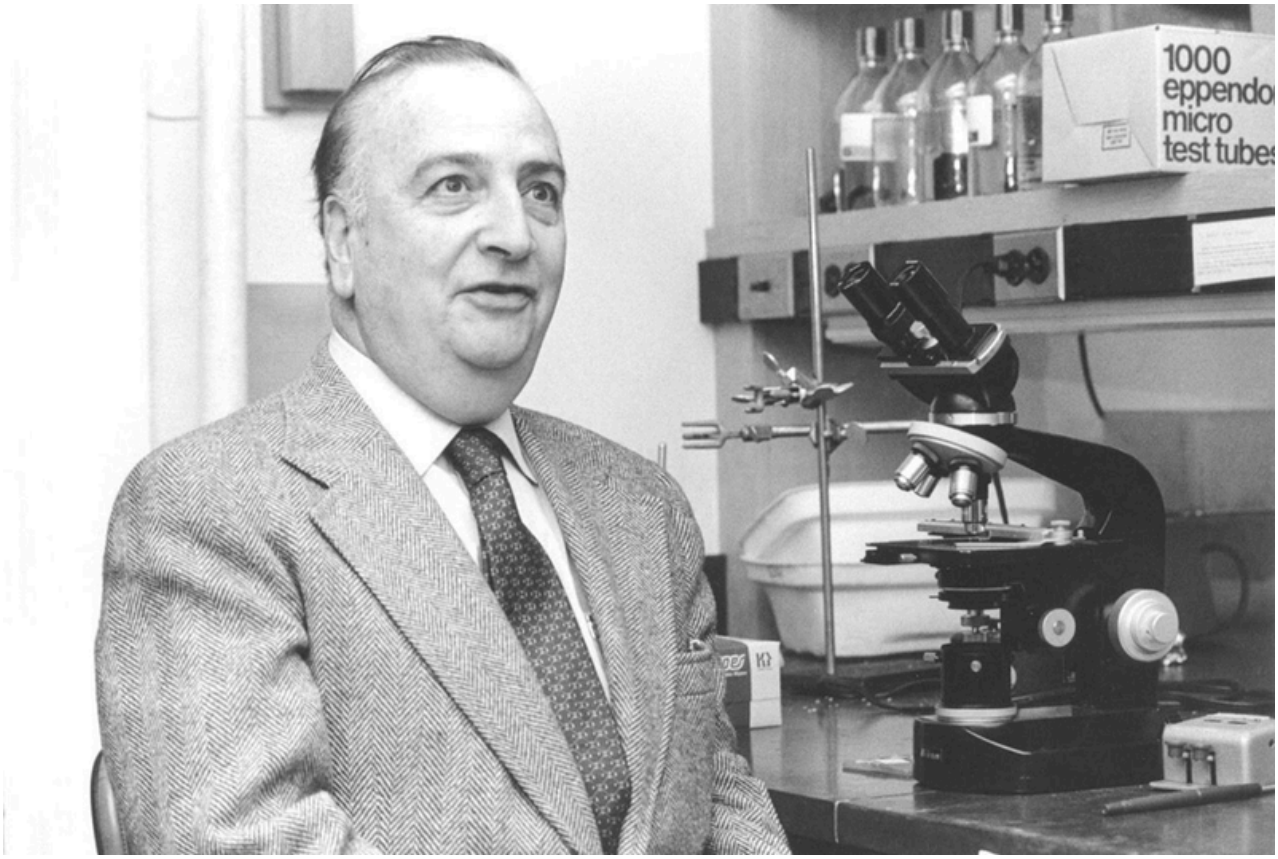
Principais contribuições

- Descoberta do complexo H-2 em camundongos.
- Demonstração da base genética da rejeição dos transplantes.
- Definição do conceito de Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC).
- Introdução do conceito de haplótipos de histocompatibilidade.
- Fundamentação genética da compatibilidade entre doador e receptor.
- Prêmio Nobel de Medicina em 1980.

Curiosidade histórica

Embora George Snell nunca tenha realizado transplantes em seres humanos, suas pesquisas forneceram a base genética que permitiu compreender por que alguns enxertos eram aceitos enquanto outros eram rapidamente rejeitados. O sistema H-2 descrito em camundongos tornou-se o modelo experimental que levou, posteriormente, à identificação do sistema **HLA** em humanos e ao desenvolvimento da moderna imunogenética dos transplantes.

4. Baruj Benacerraf (1920–2011)



O imunologista que demonstrou o controle genético da resposta imune

Após George Snell demonstrar que a compatibilidade entre indivíduos era determinada por um conjunto específico de genes — o Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) — permanecia uma questão fundamental: por que indivíduos geneticamente diferentes respondiam de maneira distinta ao mesmo antígeno?

A resposta foi fornecida pelo imunologista Baruj Benacerraf, cujos estudos revolucionaram a compreensão da imunologia moderna. Utilizando diferentes linhagens de cobaias e camundongos, Benacerraf observou que alguns animais produziam intensa resposta de anticorpos frente a determinados antígenos, enquanto outros praticamente não respondiam, apesar de receberem o mesmo estímulo imunológico.

Esses experimentos demonstraram que a capacidade de responder imunologicamente era determinada por genes hereditários, denominados genes da resposta imune (Immune Response Genes – Ir genes). Posteriormente verificou-se que esses genes estavam localizados no Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC), estabelecendo uma ligação definitiva entre genética, apresentação de antígenos e resposta imunológica.

A genética da resposta imunológica

As descobertas de Benacerraf demonstraram que as moléculas do MHC não apenas determinam a compatibilidade entre doador e receptor, mas também exercem papel essencial na apresentação de peptídeos aos linfócitos T.

Essa observação modificou profundamente a imunologia. O MHC passou a ser reconhecido como elemento central da resposta imune adaptativa, influenciando:

- reconhecimento dos antígenos pelos linfócitos T;
- intensidade da resposta imunológica;
- susceptibilidade às doenças autoimunes;
- rejeição dos transplantes;
- resposta às vacinas e às infecções.

Atualmente sabe-se que o extraordinário polimorfismo do sistema HLA explica, em grande parte, a enorme variabilidade da resposta imunológica observada entre diferentes indivíduos.

O Prêmio Nobel

Em 1980, Baruj Benacerraf, George D. Snell e Jean Dausset receberam conjuntamente o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina pelas descobertas

relacionadas às estruturas geneticamente determinadas que regulam a resposta imunológica.

Cada um deles contribuiu para um aspecto complementar da imunogenética:

- George Snell — genética do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC).
- Jean Dausset — identificação do sistema HLA em seres humanos.
- Baruj Benacerraf — demonstração de que a resposta imune é geneticamente controlada pelos genes do MHC.

Essa premiação consolidou definitivamente a Imunogenética como uma das bases científicas da Medicina moderna.

Principais contribuições

- Descoberta dos genes da resposta imune (Ir genes).
- Demonstração do controle genético da resposta imunológica.
- Associação funcional entre os genes Ir e o Complexo Principal de Histocompatibilidade.
- Consolidação do papel do MHC na apresentação de antígenos aos linfócitos T.
- Contribuição decisiva para a compreensão das doenças autoimunes, da resposta às vacinas e da rejeição dos transplantes.
- Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1980).

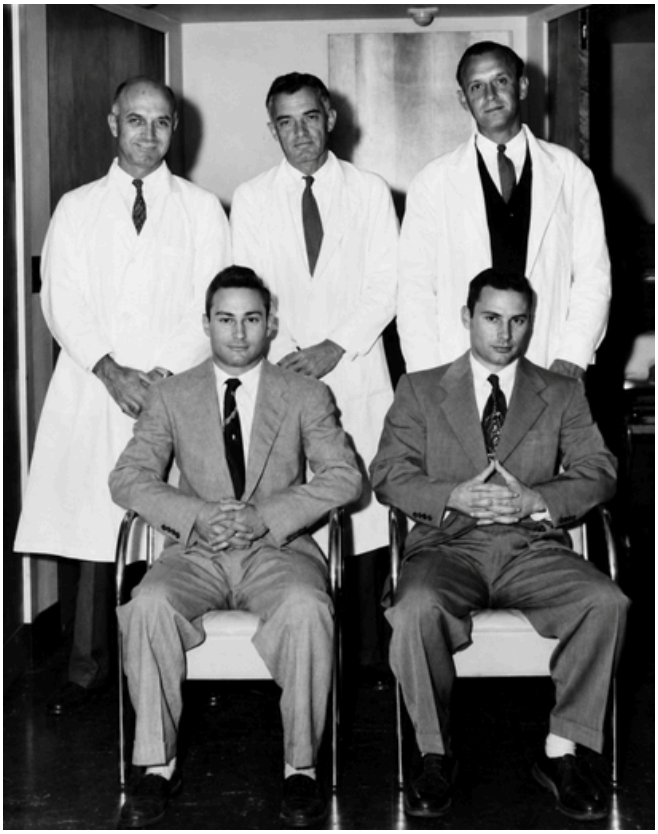
Curiosidade histórica

Baruj Benacerraf nasceu em Caracas, Venezuela, filho de comerciantes judeus de origem marroquina, e realizou praticamente toda sua carreira científica nos Estados Unidos. Sua principal contribuição foi demonstrar que nem todos os indivíduos respondem da mesma maneira ao mesmo antígeno, conceito que hoje fundamenta áreas como a imunogenética, a medicina personalizada, a farmacogenômica e a imunoterapia.

5. Joseph Edward Murray (1919–2012)

O pioneiro do primeiro transplante renal humano com sucesso duradouro.

Após Jean Dausset identificar os primeiros antígenos leucocitários humanos (HLA), ainda permanecia uma questão fundamental: essas diferenças antigênicas realmente influenciavam o sucesso dos transplantes.



O primeiro transplante renal bem-sucedido

Após as descobertas cirúrgicas de Alexis Carrel e os estudos imunológicos de Peter Medawar, a história dos transplantes alcançou um marco decisivo em 23 de dezembro de 1954, quando o cirurgião norte-americano Joseph Edward Murray realizou, no Peter Bent Brigham Hospital, em Boston, o primeiro transplante renal bem-sucedido entre seres humanos.

O receptor, Richard Herrick, apresentava insuficiência renal terminal decorrente de glomerulonefrite crônica. Seu irmão gêmeo monozigótico, Ronald Herrick, aceitou doar um dos rins.

Como ambos possuíam patrimônio genético praticamente idêntico, não havia incompatibilidade imunológica significativa, evitando a rejeição do enxerto. O rim transplantado funcionou imediatamente, e Richard sobreviveu por mais de oito anos após o procedimento, um resultado extraordinário para a época.

Esse transplante demonstrou que a substituição de um órgão humano poderia proporcionar sobrevida prolongada e excelente recuperação clínica. Mais importante ainda, confirmou que o grande obstáculo ao sucesso dos transplantes entre indivíduos geneticamente diferentes era a rejeição imunológica, e não a técnica cirúrgica. Esse feito impulsionou intensamente as pesquisas em histocompatibilidade, imunologia e imunossupressão, inaugurando a era moderna dos transplantes de órgãos.

Pela importância de sua contribuição, Joseph Murray recebeu o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1990, compartilhado com E. Donnall Thomas, pioneiro do transplante de medula óssea.

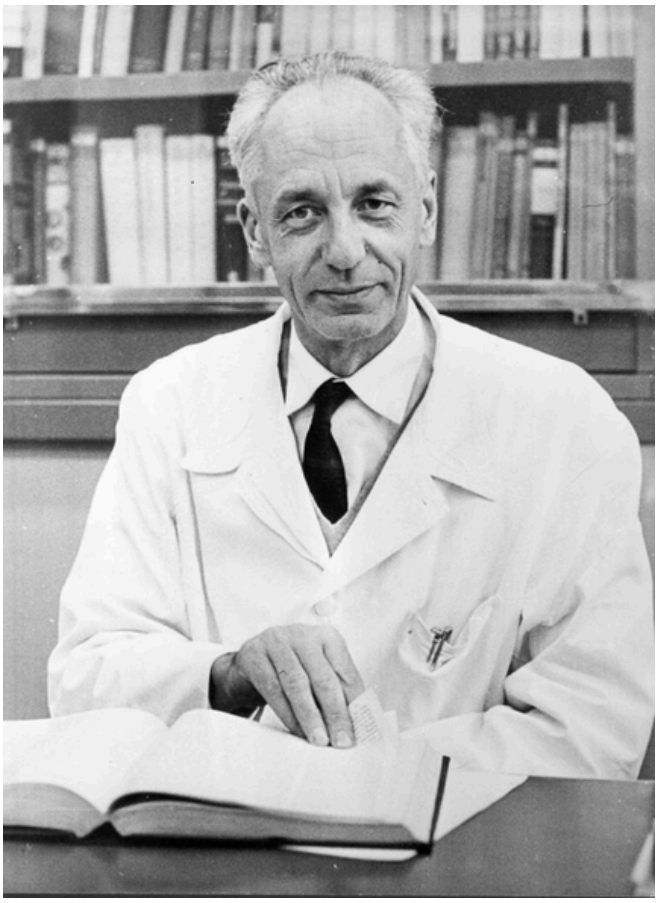
Principais contribuições

- Realizou o primeiro transplante renal humano com sucesso duradouro (1954).
- Demonstrou a viabilidade clínica dos transplantes de órgãos.
- Confirmou a importância da compatibilidade genética na prevenção da rejeição.
- Impulsionou o desenvolvimento da imunologia clínica dos transplantes.
- Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1990).

Curiosidade histórica

Antes da cirurgia, a comissão de ética do hospital questionou se seria justificável submeter um indivíduo saudável à retirada de um rim para beneficiar outra pessoa. Após longas discussões e a confirmação de que Ronald Herrick compreendia plenamente os riscos, a doação foi autorizada. Esse caso tornou-se um dos marcos da bioética moderna, estabelecendo princípios fundamentais para a doação intervivos de órgãos.

6. Jean Dausset (1916–2009)



O descobridor do sistema HLA

Após Peter Medawar demonstrar que a rejeição dos transplantes era uma resposta imunológica, permanecia uma questão fundamental: **contra quais estruturas** celulares o sistema imunológico reagia? A resposta começou a surgir graças ao médico e imunologista francês Jean Dausset.

Na década de 1950, trabalhando em hospitais franceses, Dausset estudava pacientes que haviam recebido múltiplas transfusões de sangue. Observou que muitos deles desenvolviam anticorpos capazes de reagir contra leucócitos de outras pessoas. Esses anticorpos eram detectados quando o soro dos pacientes era incubado com leucócitos de diferentes doadores, produzindo reações de aglutinação ou lise celular em alguns indivíduos, mas não em outros.

Ao comparar centenas de soros e milhares de testes cruzados, Dausset percebeu que essas reações não eram aleatórias. Alguns leucócitos compartilhavam um mesmo determinante antigênico reconhecido pelos anticorpos presentes nos soros, enquanto outros não reagiam. Em 1958, descreveu o primeiro desses antígenos leucocitários humanos, denominado

inicialmente MAC, posteriormente identificado como **HLA-A2**, inaugurando a descoberta do **Sistema HLA (Human Leukocyte Antigen).**

Essa observação revolucionou a medicina. Pela primeira vez tornou-se possível compreender por que alguns transplantes apresentavam maior probabilidade de sucesso do que outros. A partir dessa descoberta desenvolveram-se os métodos de tipificação HLA e consolidou-se o conceito de **histocompatibilidade**, fundamento de toda a transplantação moderna.

Em reconhecimento à importância de sua descoberta, Jean Dausset recebeu o **Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1980**, juntamente com **George Snell** e **Baruj Benacerraf.**

Como Jean Dausset descobriu o HLA?

O experimento de Dausset era simples, porém extremamente engenhoso. Ele coletava soro de pacientes previamente transfundidos, rico em anticorpos produzidos contra leucócitos de doadores. Em seguida, incubava esse soro com leucócitos provenientes de diferentes indivíduos. Alguns leucócitos eram reconhecidos pelos anticorpos presentes no soro e sofriam lise quando o complemento era adicionado, enquanto outros permaneciam íntegros.

Ao repetir milhares de combinações entre diferentes soros e leucócitos, Dausset verificou que determinados padrões de reatividade se repetiam continuamente. Concluiu, então, que existiam **antígenos hereditários presentes na superfície dos leucócitos**, compartilhados por alguns indivíduos e ausentes em outros. Esses antígenos receberam posteriormente o nome de **HLA**, constituindo o principal sistema de histocompatibilidade humana.

Principais contribuições

- Descoberta do primeiro antígeno do sistema HLA (1958).
- Demonstração da natureza hereditária dos antígenos leucocitários.
- Fundação da histocompatibilidade humana.
- Base científica para a seleção de doadores em transplantes.
- Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1980).

Curiosidade histórica

Jean Dausset costumava afirmar que **"foram os pacientes que ensinaram a imunologia"**. A observação clínica de indivíduos submetidos a múltiplas transfusões permitiu identificar anticorpos contra leucócitos humanos, dando origem a uma das maiores descobertas da medicina do século XX.

7. Jon J. van Rood (1926–2017)



O pesquisador que demonstrou a importância clínica da compatibilidade HLA

Após Jean Dausset identificar os primeiros antígenos leucocitários humanos (HLA), ainda permanecia uma questão fundamental: **essas diferenças antigênicas realmente influenciavam o sucesso dos transplantes?**

Essa resposta foi dada pelo imunologista e hematologista holandês **Jon J. van Rood**, considerado um dos fundadores da imunogenética clínica. Na década de 1960, Van Rood estudou pacientes submetidos a transfusões de sangue e observou que eles também desenvolviam anticorpos dirigidos contra leucócitos humanos. Comparando cuidadosamente os padrões de reatividade entre milhares de amostras de soros e leucócitos, confirmou a existência de diferentes grupos de antígenos hereditários e demonstrou que esses antígenos eram transmitidos em conjunto dentro das famílias.

Seu maior mérito, entretanto, foi correlacionar essas diferenças imunológicas com a evolução clínica dos transplantes. Van Rood mostrou que receptores cujos doadores apresentavam maior compatibilidade HLA desenvolviam menor frequência de rejeição e melhor sobrevida dos enxertos. Pela primeira vez, ficou demonstrado que a seleção imunológica do doador poderia modificar significativamente o prognóstico do transplante.

Esses estudos estabeleceram definitivamente a **tipificação HLA** como etapa essencial na seleção de doadores, especialmente para transplantes renais e, posteriormente, para transplantes de medula óssea.

Como Van Rood demonstrou a importância do HLA?

Van Rood reuniu informações de centenas de transplantes renais e comparou o grau de compatibilidade HLA entre doadores e receptores com a evolução clínica dos enxertos. Observou que pacientes com maior número de antígenos HLA compartilhados apresentavam menor incidência de rejeição e maior sobrevida do rim transplantado. Esses resultados forneceram a primeira evidência clínica consistente de que a compatibilidade HLA era um dos principais determinantes do sucesso dos transplantes.

Paralelamente, seus estudos familiares demonstraram que os antígenos HLA eram herdados em conjunto, formando haplótipos, explicando por que irmãos apresentam aproximadamente 25% de probabilidade de serem HLA idênticos, 50% de compartilharem apenas um haplótipo e 25% de não compartilharem nenhum haplótipo.

O pesquisador que transformou a compatibilidade HLA em benefício para os pacientes

Após demonstrar que a compatibilidade HLA influenciava diretamente a evolução dos transplantes, Jon van Rood percebeu que esse conhecimento somente teria impacto clínico se fosse possível comparar, rapidamente, os antígenos HLA de numerosos doadores e receptores. Com essa visão inovadora, liderou a criação do **Eurotransplant**, organização fundada em 1967 para integrar centros transplantadores de diferentes países europeus.

O Eurotransplant passou a reunir informações sobre doadores e receptores, permitindo identificar, para cada órgão disponível, o receptor com maior compatibilidade imunológica. Esse sistema representou uma verdadeira revolução na medicina dos transplantes, pois substituiu a busca local de doadores por uma rede internacional baseada em critérios científicos de histocompatibilidade, aumentando significativamente as chances de sucesso dos transplantes renais e, posteriormente, de outros órgãos.

A iniciativa de Van Rood rapidamente inspirou outros programas nacionais. Na França, **Jean Dausset** organizou o **France-Transplant**, enquanto, no Reino Unido, foi criado o **UK Transplant Service** (posteriormente integrado ao atual **NHS Blood and Transplant**). Essas organizações passaram a compartilhar informações sobre tipificação HLA e disponibilidade de órgãos, estabelecendo o modelo utilizado atualmente pelos grandes sistemas internacionais de alocação de órgãos e de doadores de medula óssea.

Curiosidade histórica

A criação do **Eurotransplant** marcou uma mudança de paradigma: o objetivo deixou de ser simplesmente encontrar um receptor para um rim disponível e

e passou a ser **encontrar o rim mais compatível para o receptor mais adequado.** Esse conceito permanece como um dos pilares dos programas modernos de transplantes.

Principais contribuições

- Demonstrou a relação entre compatibilidade HLA e sucesso dos transplantes.
- Confirmou a herança familiar dos haplótipos HLA.
- Consolidou a tipificação HLA como exame pré-transplante.
- Organizou um dos primeiros registros internacionais de doadores.
- Foi um dos fundadores da moderna imunogenética clínica.

8. Paul I. Terasaki (1929–2016)



O pesquisador que tornou os transplantes mais seguros

Após Jean Dausset identificar o sistema HLA e Jon van Rood demonstrar a importância clínica da compatibilidade imunológica, ainda existia um grande desafio: **como comparar, de maneira rápida e padronizada, o perfil imunológico de milhares de doadores e receptores?** A resposta foi dada pelo imunologista norte-americano **Paul Ichiro Terasaki**, um dos pesquisadores que mais influenciaram a prática moderna dos transplantes.

Na década de 1960, Terasaki desenvolveu a **técnica de microlinfocitotoxicidade dependente de complemento**

utilizando placas com múltiplos micropoços. Em cada poço era possível incubar linfócitos do paciente com soros contendo anticorpos anti-HLA conhecidos. Após a adição de complemento, as células que expressavam o antígeno correspondente sofriam lise e eram identificadas por coloração vital através de observação em microscópio. Esse método permitiu tipificar simultaneamente dezenas de antígenos HLA com rapidez, reprodutibilidade e baixo custo.

A técnica revolucionou a histocompatibilidade clínica, tornando possível a realização rotineira da tipificação HLA em centros transplantadores de todo o mundo. Pela primeira vez, a seleção entre doador e receptor passou a basear-se em critérios laboratoriais padronizados, reduzindo significativamente o risco de rejeição.

O desenvolvimento da prova cruzada (crossmatch)

Outra contribuição decisiva de Terasaki foi a introdução da **prova cruzada pré-transplante (crossmatch)**. Nesse teste, o soro do receptor é incubado com linfócitos do doador. A presença de anticorpos anti-HLA pré-formados leva à lise das células quando o complemento é adicionado, indicando incompatibilidade imunológica. Ele desenvolveu uma microplaca de 60 orifícios onde se realizam os testes imunológicos (placa de Terasaki) como se fossem 60 tubos de ensaio.

A demonstração de um **crossmatch positivo** revelou-se fortemente associada à rejeição hiperaguda do enxerto. A partir dessa observação, o exame passou a integrar obrigatoriamente a avaliação pré-transplante, evitando a realização de transplantes com altíssimo risco de falência imediata do órgão.



O conceito de sensibilização imunológica

Terasaki também foi pioneiro na utilização do **Painel de Anticorpos Reativos (PRA)** para estimar o grau de sensibilização imunológica dos candidatos ao transplante. Pacientes previamente expostos a antígenos HLA por transfusões sanguíneas, gestações ou transplantes anteriores frequentemente desenvolvem anticorpos anti-HLA, tornando mais difícil a identificação de um doador compatível.

O PRA tornou-se um importante indicador do risco imunológico do receptor e continua sendo utilizado, atualmente em versões mais sofisticadas baseadas em técnicas de fase sólida e ensaios com microesferas (Luminex).

O transporte de rins e a viabilidade dos transplantes à distância

No início da década de 1960, acreditava-se que um rim deveria ser transplantado imediatamente após sua retirada, pois longos períodos de isquemia comprometeriam sua função. Essa limitação restringia os transplantes a doadores e receptores localizados no mesmo hospital.

Paul Terasaki questionou esse conceito. Em colaboração com cirurgiões e pesquisadores experimentais, realizou estudos em cães nos quais os rins eram removidos, preservados em solução fria e transportados por várias horas antes do transplante. Os experimentos demonstraram que, quando adequadamente resfriado e perfundido, o órgão permanecia viável e recuperava sua função após o implante.

Esses resultados tiveram enorme repercussão prática. Pela primeira vez tornou-se possível separar geograficamente o local da captação do órgão e o centro transplantador. O tempo disponível para a realização dos testes de histocompatibilidade aumentou, permitindo selecionar receptores mais compatíveis antes do implante.

Essa estratégia abriu caminho para a criação de redes regionais e nacionais de distribuição de órgãos, nas quais um rim obtido em um hospital poderia ser enviado para outro centro localizado a centenas de quilômetros de distância, beneficiando o receptor com melhor compatibilidade imunológica.

Hoje, o transporte interestadual e internacional de órgãos constitui rotina em programas de transplantes e representa um dos pilares da medicina transplantadora moderna.

Curiosidade histórica

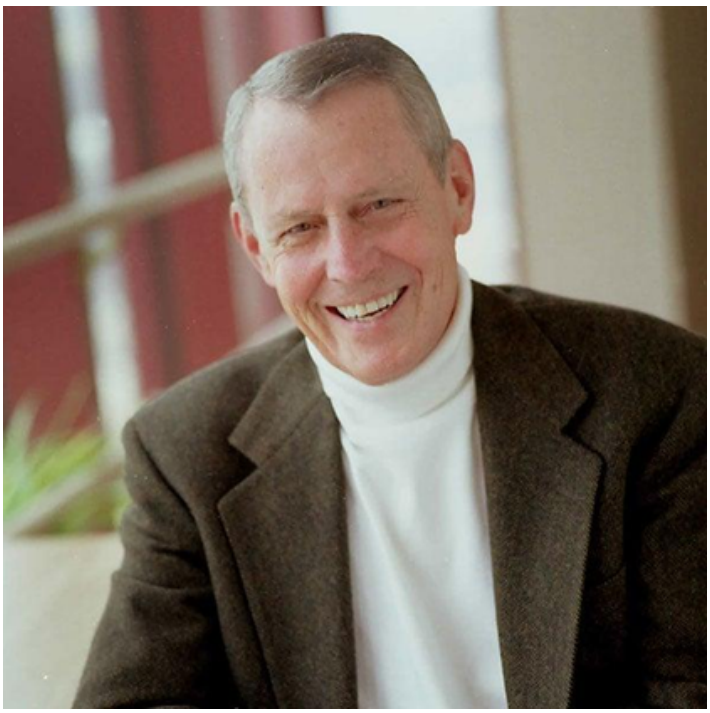
Os experimentos de Terasaki demonstraram que compatibilidade imunológica e logística de transporte são inseparáveis. Não bastava identificar o melhor receptor; era necessário que o órgão permanecesse viável durante o tempo necessário para realizar a tipificação HLA, a prova cruzada e o transporte até o centro transplantador. Essa integração entre imunologia, preservação de órgãos e organização dos sistemas de distribuição tornou possível o desenvolvimento de programas cooperativos como o Eurotransplant, o France Transplant, o UK Transplant e, posteriormente, diversas redes nacionais de transplantes em todo o mundo.

Paul Terasaki costumava afirmar que **"o laboratório salva tantos enxertos quanto a sala de cirurgia".** Sua visão ajudou a transformar a histocompatibilidade em uma especialidade indispensável dos programas de transplantes. Muitas das técnicas modernas de detecção de anticorpos anti-HLA, hoje baseadas em citometria de fluxo e plataformas Luminex, derivam diretamente dos princípios estabelecidos por seus trabalhos pioneiros.

Principais contribuições

- Desenvolvimento da técnica de microlinfocitotoxicidade para tipificação HLA.
- Padronização da tipificação HLA em larga escala.
- Introdução da prova cruzada (crossmatch) pré-transplante.
- Demonstração da importância clínica dos anticorpos anti-HLA.
- Desenvolvimento do conceito de Painel de Anticorpos Reativos (PRA).
- Consolidação da imunologia laboratorial aplicada aos transplantes.
- Transporte e preservação de órgãos em líquidos especiais

9. Thomas E. Starzl (1926–2017)



O pai do transplante moderno

Se Joseph Murray demonstrou que o transplante renal entre gêmeos idênticos podia ser bem-sucedido, foi Thomas Earl Starzl quem transformou os transplantes de órgãos sólidos em uma realidade clínica para milhares de pacientes. Sua carreira marcou a transição entre a cirurgia experimental e a moderna medicina dos transplantes.

Na década de 1960, Starzl concentrou seus esforços no transplante hepático, considerado, na época, um procedimento praticamente impossível. Os primeiros resultados foram frustrantes, principalmente devido às dificuldades técnicas, ao intenso sangramento intraoperatório e, sobretudo, à rejeição imunológica. Em vez de abandonar o projeto, Starzl aperfeiçoou continuamente a técnica cirúrgica, o manejo perioperatório e os protocolos de imunossupressão.

Em **1967**, realizou o primeiro transplante hepático com sobrevida prolongada, estabelecendo as bases para o tratamento das doenças hepáticas terminais. Nas décadas seguintes, seus protocolos permitiram que o transplante de fígado deixasse de ser experimental e passasse a integrar a prática clínica em centros especializados de todo o mundo.

A era da imunossupressão moderna

Thomas Starzl compreendeu que o sucesso dos transplantes dependia da integração entre cirurgia e imunologia.
Inicialmente utilizou associações de **azatioprina** e **corticosteroides**, obtendo resultados progressivamente melhores. Entretanto, a grande revolução ocorreu no início da década de 1980, com a introdução da **ciclosporina**, imunossupressor que reduziu drasticamente a incidência de rejeição aguda e aumentou significativamente a sobrevida dos enxertos.
Starzl participou ativamente da avaliação clínica desse medicamento e demonstrou que a combinação entre técnicas cirúrgicas refinadas e imunossupressão eficaz transformaria definitivamente os transplantes em tratamento de rotina.
Posteriormente, também participou da introdução do **tacrolimo (FK506)**, que se tornou um dos pilares da imunossupressão moderna, especialmente nos transplantes hepáticos.

Muito além do fígado

Embora seja reconhecido principalmente como pioneiro do transplante hepático, Thomas Starzl também contribuiu decisivamente para o desenvolvimento dos transplantes de:

- fígado;
- pâncreas;
- rim;
- intestino;
- transplantes combinados de múltiplos órgãos.

Seus estudos estabeleceram conceitos fundamentais sobre rejeição, imunossupressão, preservação de órgãos e acompanhamento de longo prazo dos receptores.

Principais contribuições

- Pioneiro do transplante hepático moderno.
- Consolidação clínica dos transplantes de órgãos sólidos.
- Desenvolvimento de protocolos de imunossupressão.
- Participação na introdução clínica da ciclosporina e do tacrolimo.
- Formação de uma das maiores escolas de transplantes do mundo.
- Considerado internacionalmente o Pai do Transplante Moderno.

Curiosidade histórica

Thomas Starzl costumava afirmar que **"o transplante é um triunfo da**

cooperação entre cirurgia, imunologia e ciência básica". Essa visão refletia sua convicção de que nenhuma inovação isolada seria suficiente para o sucesso dos transplantes. O progresso dependia da integração entre cirurgiões, imunologistas, patologistas, laboratórios de histocompatibilidade e equipes multidisciplinares.

Ao longo de sua carreira, Starzl publicou mais de **2.000 artigos científicos**, treinou centenas de cirurgiões transplantadores e contribuiu para transformar um procedimento considerado extraordinário em tratamento padrão para milhares de pacientes em todo o mundo.

Epílogo – A Evolução Continua

Em pouco mais de um século, os transplantes evoluíram de experimentos cirúrgicos para uma das maiores conquistas da medicina moderna. Carrel tornou possível a cirurgia vascular; Medawar demonstrou que a rejeição era imunológica; Snell revelou sua base genética; Dausset identificou o sistema HLA; Van Rood e Terasaki transformaram esse conhecimento em benefício direto aos pacientes. Esses avanços permitiram que Murray e Starzl consolidassem os transplantes como tratamento efetivo para doenças antes consideradas fatais.

Atualmente, a imunologia dos transplantes vive uma nova revolução. A tipificação molecular por DNA, o sequenciamento de nova geração (NGS), a pesquisa de anticorpos anti-HLA por microesferas (Luminex), a compatibilidade em nível de epítopos (eplets) e as estratégias de indução de tolerância imunológica inauguram a era da medicina personalizada nos transplantes.

A história, entretanto, permanece em construção. O grande objetivo continua sendo o mesmo sonhado pelos pioneiros: permitir que um órgão transplantado seja reconhecido permanentemente como próprio, dispensando a necessidade de imunossupressão crônica.

Capítulo 2 – Sistema HLA

O **sistema HLA (Human Leukocyte Antigen)** corresponde ao complexo principal de histocompatibilidade humano **(MHC – Major Histocompatibility Complex).** Seus genes estão localizados no **braço curto do cromossomo 6, região 6p21.3**, e codificam moléculas fundamentais para a apresentação de peptídeos aos linfócitos T. A extraordinária diversidade genética do sistema HLA permite que a população humana reconheça uma ampla variedade de antígenos, mas também constitui uma das principais barreiras imunológicas aos transplantes entre indivíduos geneticamente diferentes.

Organização genética

A região HLA contém numerosos genes, tradicionalmente agrupados em regiões de **classe I, classe II e classe III**.

Um loco corresponde à posição ocupada por determinado gene no cromossomo. Os locos clássicos de **classe I** são **HLA-A, HLA-B** e **HLA-C**. Suas moléculas estão presentes na maioria das células nucleadas e apresentam principalmente peptídeos intracelulares aos linfócitos **T CD8+**.

Na **classe II**, destacam-se **HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP**. Essas moléculas são expressas principalmente por células apresentadoras de antígeno e apresentam predominantemente peptídeos aos linfócitos **T CD4+**.

A chamada **região de classe III** contém genes relacionados a diferentes componentes da resposta inflamatória, incluindo proteínas do complemento e citocinas, mas **não codifica moléculas clássicas apresentadoras de antígenos.**

Antígenos, genes e alelos HLA

A identificação do HLA foi inicialmente realizada por métodos sorológicos, utilizando anticorpos capazes de reconhecer antígenos HLA presentes na superfície celular. Posteriormente, o desenvolvimento das técnicas de biologia molecular, particularmente a amplificação do DNA pela PCR, permitiu identificar diretamente os alelos HLA, proporcionando maior resolução e precisão à tipificação.

Tabela 1. Principais antígenos HLA-A, HLA-B e HLA-DR

HLA-A	HLA-B	HLA-DR (DRB1)
A1	B7	DR1
A2	B8	DR3
A3	B13	DR4
A11	B14	DR7
A23	B15	DR8
A24	B18	DR9
A25	B27	DR10
A26	B35	DR11
A29	B38	DR12
A30	B39	DR13
A31	B40	DR14
A32	B44	DR15
A33	B51	DR16
A34	B52	
A36	B57	
A68	B58	
A69		
A74		

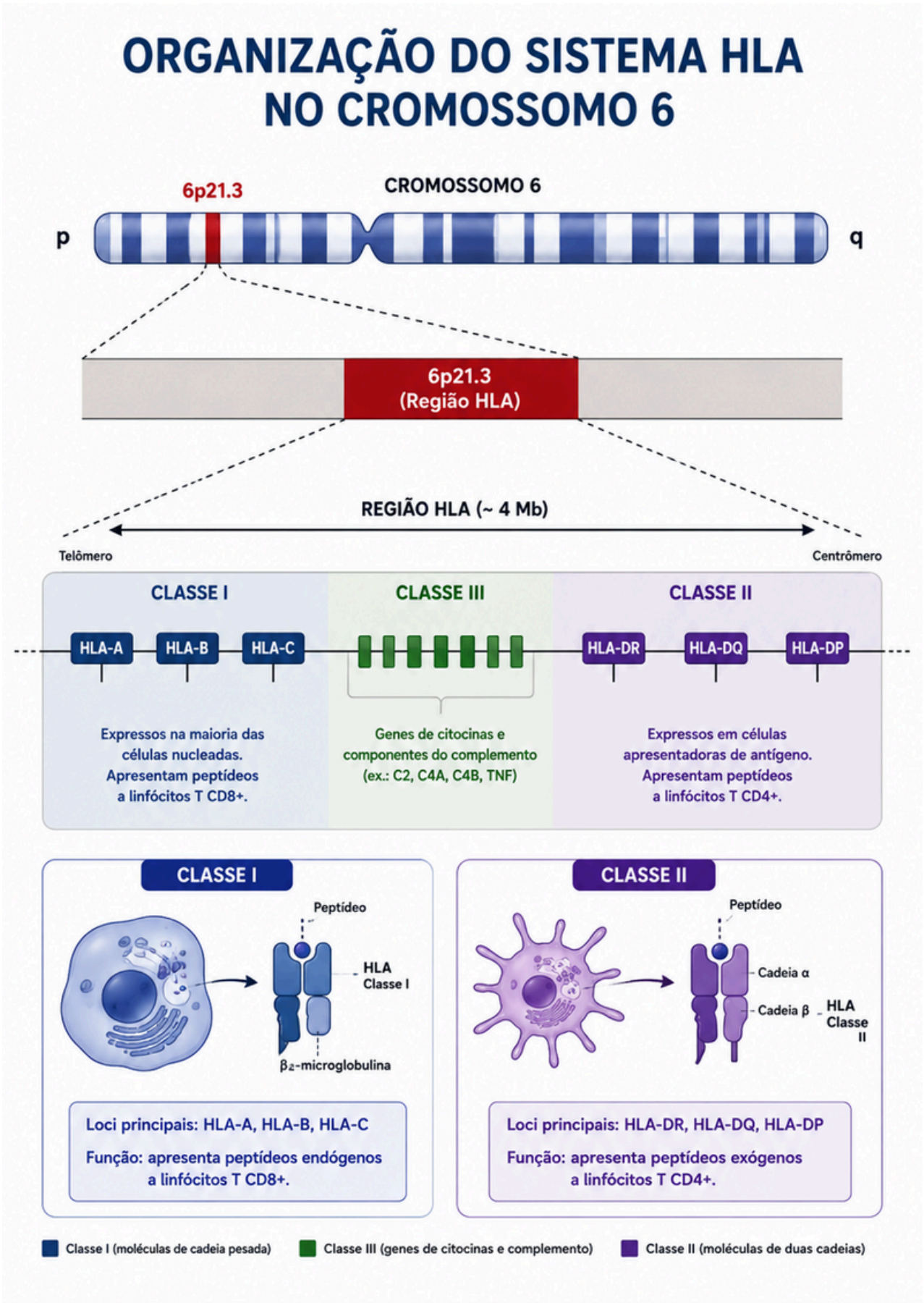


Figura 1. Sistema HLA no cromossomo

Polimorfismo

O sistema HLA é uma das regiões mais polimórficas do genoma humano. Isso significa que existem numerosas variantes alélicas de cada locus na população.

Grande parte das diferenças entre as moléculas HLA concentra-se na região responsável pela ligação dos peptídeos. Dessa maneira, moléculas HLA diferentes apresentam repertórios diferentes de peptídeos aos linfócitos T.

Esse polimorfismo apresenta grande vantagem para a espécie, pois amplia a diversidade de antígenos que podem ser reconhecidos pela população. Para o transplante, entretanto, aumenta a probabilidade de diferenças entre doador e receptor e, consequentemente, de alorreconhecimento.

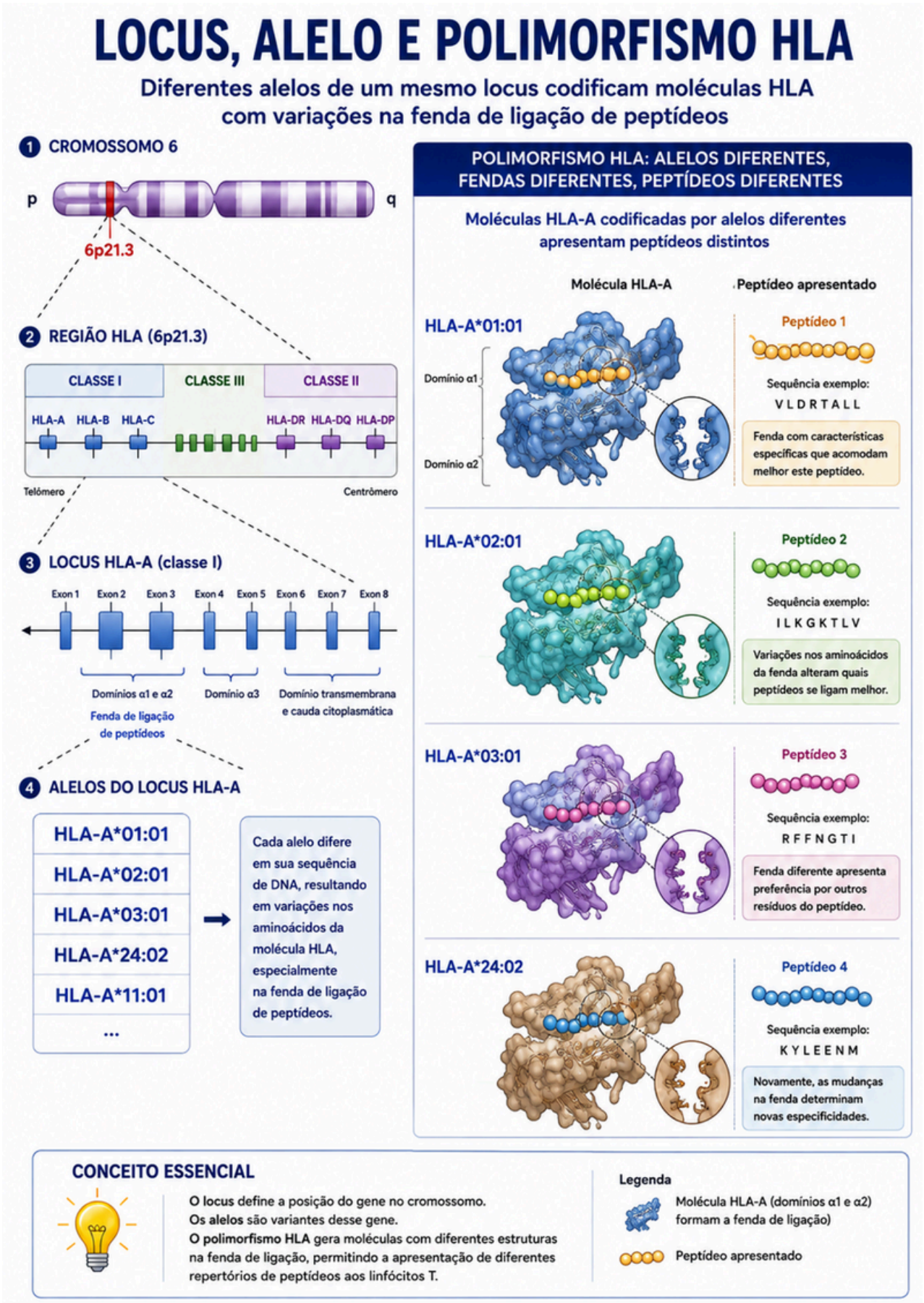


Figura 2. Polimorfismo do HLA

Expressão codominante

Os genes HLA apresentam expressão codominante. Isso significa que os alelos herdados da mãe e os herdados do pai são expressos simultaneamente.

Assim, uma pessoa que recebe um alelo HLA-A materno e outro paterno expressará ambos em suas células. O mesmo princípio se aplica aos demais loci HLA.

Essa característica aumenta ainda mais a diversidade das moléculas HLA apresentadas pelo indivíduo.

Haplótipos

Os genes HLA encontram-se muito próximos entre si no cromossomo 6. O conjunto de alelos HLA presentes em **um mesmo cromossomo** é denominado **haplótipo HLA.**

Cada indivíduo possui, portanto, dois haplótipos:

um herdado da mãe + um herdado do pai.

Em geral, esses conjuntos de genes são transmitidos em bloco de uma geração para outra, embora eventos de recombinação possam ocorrer.

Desequilíbrio de ligação

Como os loci HLA estão fisicamente muito próximos, determinadas combinações de alelos são encontradas juntas na população com frequência maior do que seria esperado pelo acaso. Esse fenômeno é denominado desequilíbrio de ligação.

Portanto, alguns alelos de loci diferentes tendem a fazer parte do mesmo haplótipo. A frequência dessas associações varia entre diferentes populações e grupos ancestrais.

O haplótipo HLA-A1, B8, DR3, DQ2 constitui um exemplo clássico de desequilíbrio de ligação em populações de ancestralidade europeia.

O desequilíbrio de ligação tem importância na genética populacional, na associação entre HLA e doenças e na interpretação de estudos de compatibilidade.

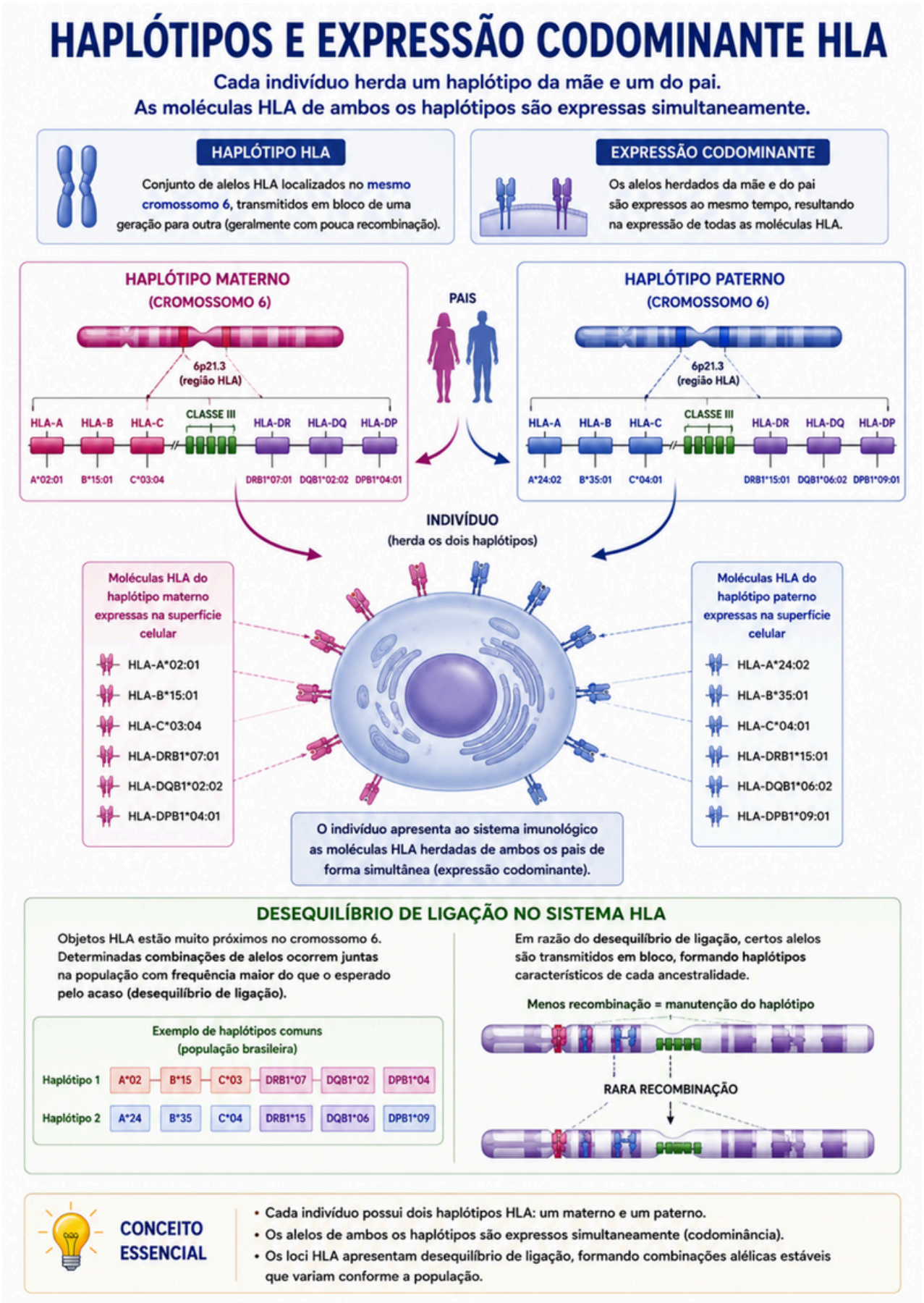


Figura 3. HLA Desequilíbrio de ligação e codominância.

Herança familiar

A transmissão dos haplótipos HLA segue as leis mendelianas. Cada filho recebe **um** dos dois haplótipos da mãe e um dos dois haplótipos do pai.

Considerando dois irmãos biológicos dos mesmos pais, existem, em termos teóricos:

25% de probabilidade de serem HLA idênticos, por terem herdado os mesmos dois haplótipos;

50% de probabilidade de compartilharem apenas um haplótipo;

25% de probabilidade de não compartilharem nenhum dos dois haplótipos.

Essas probabilidades são particularmente importantes na busca de **doadores familiares para transplante de células-tronco hematopoéticas.**

Dois irmãos HLA idênticos receberam os mesmos haplótipos parentais, mas isso não significa que possuam genomas idênticos. A identidade refere-se especificamente aos haplótipos HLA considerados.

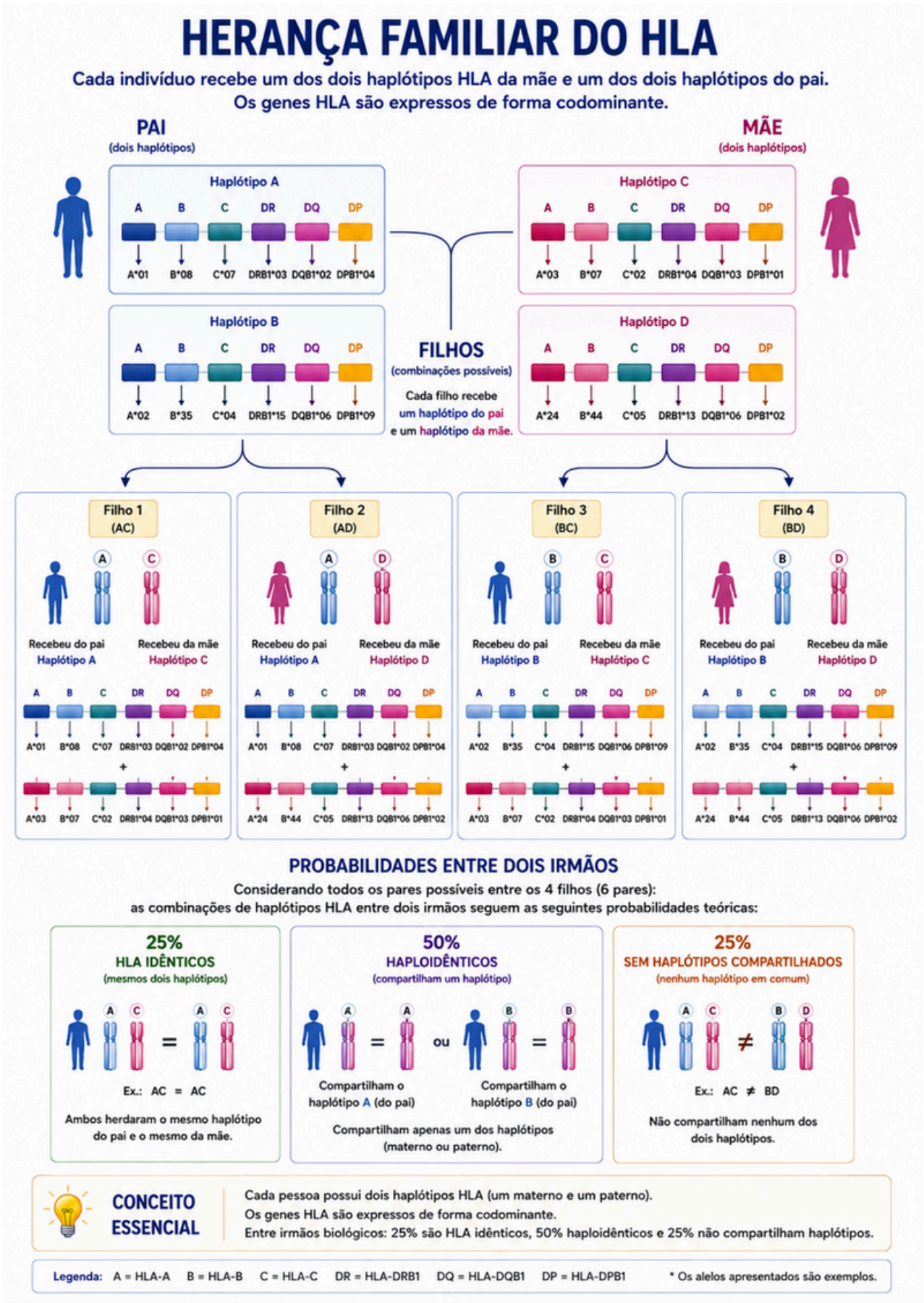


Figura 4. HLA herança familiar.

Importância biológica e clínica

A diversidade do sistema HLA resulta da combinação de três propriedades fundamentais: grande polimorfismo, expressão codominante e herança em haplótipos.

Essas características permitem a apresentação de enorme diversidade de peptídeos ao sistema imunológico e explicam simultaneamente a importância do HLA na resposta às infecções, associação com doenças, farmacogenética e transplantes.

Conceito essencial: cada indivíduo possui dois haplótipos HLA, um materno e outro paterno, e expressa de maneira codominante os alelos herdados de ambos. O extraordinário polimorfismo do sistema HLA é vantajoso para a defesa da espécie e constitui um importante barreira imunológica ao transplante.

HLA e transplantes

O sistema HLA constitui a principal barreira imunológica aos transplantes alogênicos. As diferenças entre as moléculas HLA do doador e do receptor podem ser reconhecidas pelo sistema imunológico, desencadeando ativação de linfócitos T, produção de anticorpos anti-HLA e rejeição do enxerto.

Por esse motivo, a tipagem HLA e a avaliação da compatibilidade entre doador e receptor são componentes fundamentais da imunologia dos transplantes. Sua importância varia conforme o órgão transplantado, sendo particularmente relevante no transplante de células-tronco hematopoéticas, no qual uma elevada compatibilidade HLA reduz o risco de rejeição e de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH).

Nos transplantes de órgãos sólidos, o estudo do HLA também permite avaliar a compatibilidade e, associado à pesquisa de anticorpos específicos contra o doador (DSA), contribui para estimar o risco imunológico antes e após o transplante.

Em síntese: quanto maior a compatibilidade HLA, menor tende a ser o reconhecimento imunológico entre doador e receptor, embora sua importância clínica varie de acordo com o tipo de transplante.

HLA e o estudo de migração dos povos.

As populações apresentam características genéticas importantes e na década de 1980 realizamos uma expedição à Amazonia para estudar os Índios Tikunas. Pretendíamos comparar as frequências dos seus antígenos HLA com outras populações indígenas da América, procurando evidenciar a passagem do homem pelo estreito de Bering no Alasca.

Os Tikunas habitam as margens do Amazonas perto de Benjamin Constant, sendo que usamos o Barco Igara Catuçaua que na língua Ticuna quer dizer "barco da amizade". O laboratório foi organizado dentro do barco e contamos com pesquisadores como os Professores Nelson Figueiredo Mendes e Nayla Moura da Unifesp, Roy Walford (UCLA) e Luiz Jobim (UFRGS). A base da expedição foi em Benjamin Constant e percorremos as aldeias ribeirinhas de Feijoal e São Leopoldo.

Identificamos que os Ticunas não apresentam um polimorfismo HLA como os brancos e negros, demonstrando que provavelmente foram poucos que atravessaram o estreito de Bering no Alasca, vindo da Ásia. Eles apresentam-se fisicamente como orientais, olhos puxados, cabelo liso e negro. Geneticamente tem a frequência de genes semelhantes a outros indígenas da América Central e também esquimós.



Figura 5. Mapa e localização das aldeias Tikunas.



Figura 6. Barco Igara Catuçaua. Podem observar índios na popa, esperando por consulta médica oferecida pela equipe.



Figura 7. Luiz Jobim e Roy Walford com índios Tikunas

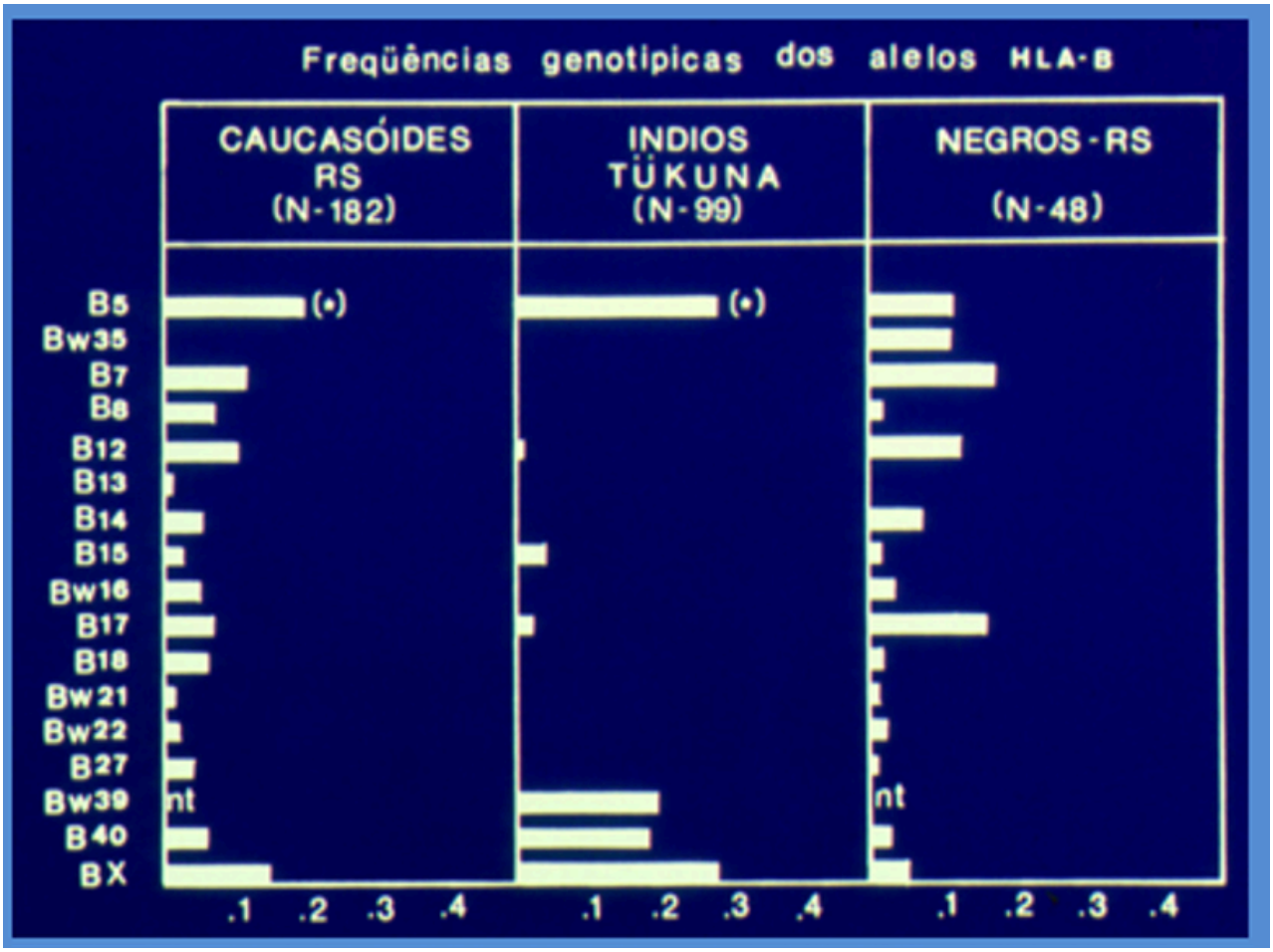


Figura 8. Os indígenas apresentam só 3 antígenos HLA em frequência elevada se comparado com os caucasóides e negros brasileiros.

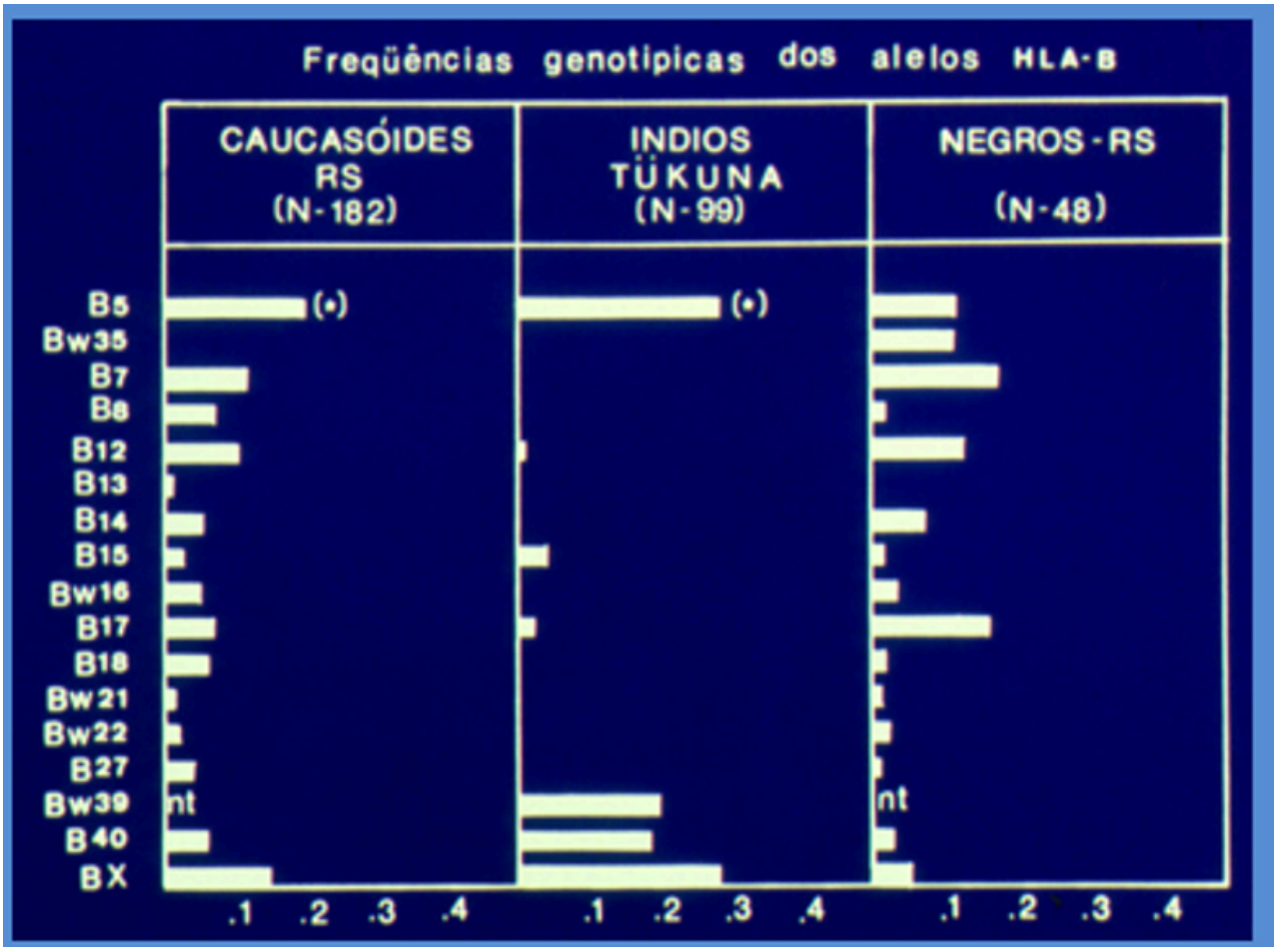


Figura 9. Os antígenos HLA também não apresentaram polimorfismo no loco B, onde novamente encontramos só o HLA-B5, B39 e B40.

Capítulo 3 - Estrutura e função das moléculas HLA

As moléculas HLA (Human Leukocyte Antigen) são glicoproteínas localizadas na superfície celular cuja principal função é ligar peptídeos e apresentá-los aos linfócitos T. Dessa maneira, permitem que o sistema imunológico examine continuamente proteínas produzidas no interior das células ou captadas do meio extracelular.

As moléculas HLA são divididas principalmente em classe I e classe II. Embora ambas apresentem peptídeos aos linfócitos T, diferem em sua estrutura, distribuição celular, origem predominante dos peptídeos apresentados e população de linfócitos T que os reconhece.

HLA de classe I

As moléculas HLA de classe I são codificadas principalmente pelos loci HLA-A, HLA-B e HLA-C. São constituídas por uma cadeia α (pesada) associada de forma não covalente à β2-microglobulina.

A cadeia α possui três domínios extracelulares: α1, α2 e α3. Os domínios α1 e α2 formam a fenda de ligação do peptídeo, enquanto o domínio α3 participa da interação com a molécula CD8.

A β2-microglobulina é necessária para a estabilidade da molécula HLA de classe I, mas seu gene não está localizado na região HLA do cromossomo 6.

As moléculas HLA de classe I são expressas na maioria das células nucleadas e também nas plaquetas. Sua função principal é apresentar aos linfócitos T CD8+ peptídeos provenientes predominantemente de proteínas sintetizadas no interior da própria célula.

Esse mecanismo permite, por exemplo, que os linfócitos T CD8+ reconheçam células infectadas por vírus ou células que expressem proteínas anormais.

HLA de classe II

As principais moléculas HLA de classe II são HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP.

Diferentemente da classe I, a molécula de classe II é formada por duas cadeias transmembrana, uma cadeia α e uma cadeia β. A fenda de ligação do peptídeo é formada pelos domínios α1 e β1.

As moléculas HLA de classe II são expressas principalmente nas células apresentadoras de antígeno profissionais, especialmente células dendríticas, macrófagos e linfócitos B. Sua expressão também pode ser induzida em outras células durante processos inflamatórios, particularmente pela ação do IFN-γ.

Sua principal função é apresentar peptídeos aos linfócitos T CD4+.

A fenda de ligação dos peptídeos

Uma característica fundamental das moléculas HLA é a existência de uma fenda na qual o peptídeo fica acomodado antes de ser apresentado ao receptor do linfócito T.

No HLA de classe I, a fenda apresenta extremidades mais fechadas e geralmente acomoda peptídeos relativamente curtos, frequentemente com cerca de 8 a 10 aminoácidos.

No HLA de classe II, a fenda é aberta nas extremidades e permite a ligação de peptídeos mais longos, frequentemente com aproximadamente 13 a 25 aminoácidos ou mais.

O intenso polimorfismo das moléculas HLA concentra-se principalmente nas regiões que formam essa fenda. Por isso, diferentes alelos HLA apresentam preferência por diferentes peptídeos.

Apresentação de peptídeos pelo HLA de classe I

Proteínas presentes no citoplasma são continuamente degradadas pelo proteassoma, originando pequenos peptídeos.

Esses peptídeos são transportados para o retículo endoplasmático pelas proteínas TAP1 e TAP2 (Transporter Associated with Antigen Processing). No retículo endoplasmático, ligam-se às moléculas HLA de classe I recém-formadas.

O complexo:

HLA classe I + peptídeo

É transportado até a superfície celular, onde pode ser reconhecido pelo TCR (receptor de célula T) de um linfócito T CD8+.

Assim, a classe I funciona como uma espécie de amostragem das proteínas existentes no interior da célula.

Apresentação de peptídeos pelo HLA de classe II

Na via de classe II, proteínas provenientes predominantemente do **meio** extracelular são captadas por endocitose ou fagocitose e degradadas em compartimentos endossômicos e lisossômicos.

As moléculas HLA de classe II são produzidas no retículo endoplasmático associadas à cadeia invariável (Ii), que impede a ligação prematura de peptídeos à sua fenda.

Durante o transporte para compartimentos endossômicos, a cadeia invariável é degradada, permanecendo na fenda um pequeno fragmento denominado CLIP.

A molécula HLA-DM facilita a retirada do CLIP e a ligação de um peptídeo antigênico adequado.

O complexo: **HLA classe II + peptídeo**

É então transportado para a superfície celular e apresentado ao linfócito T **CD4+.**

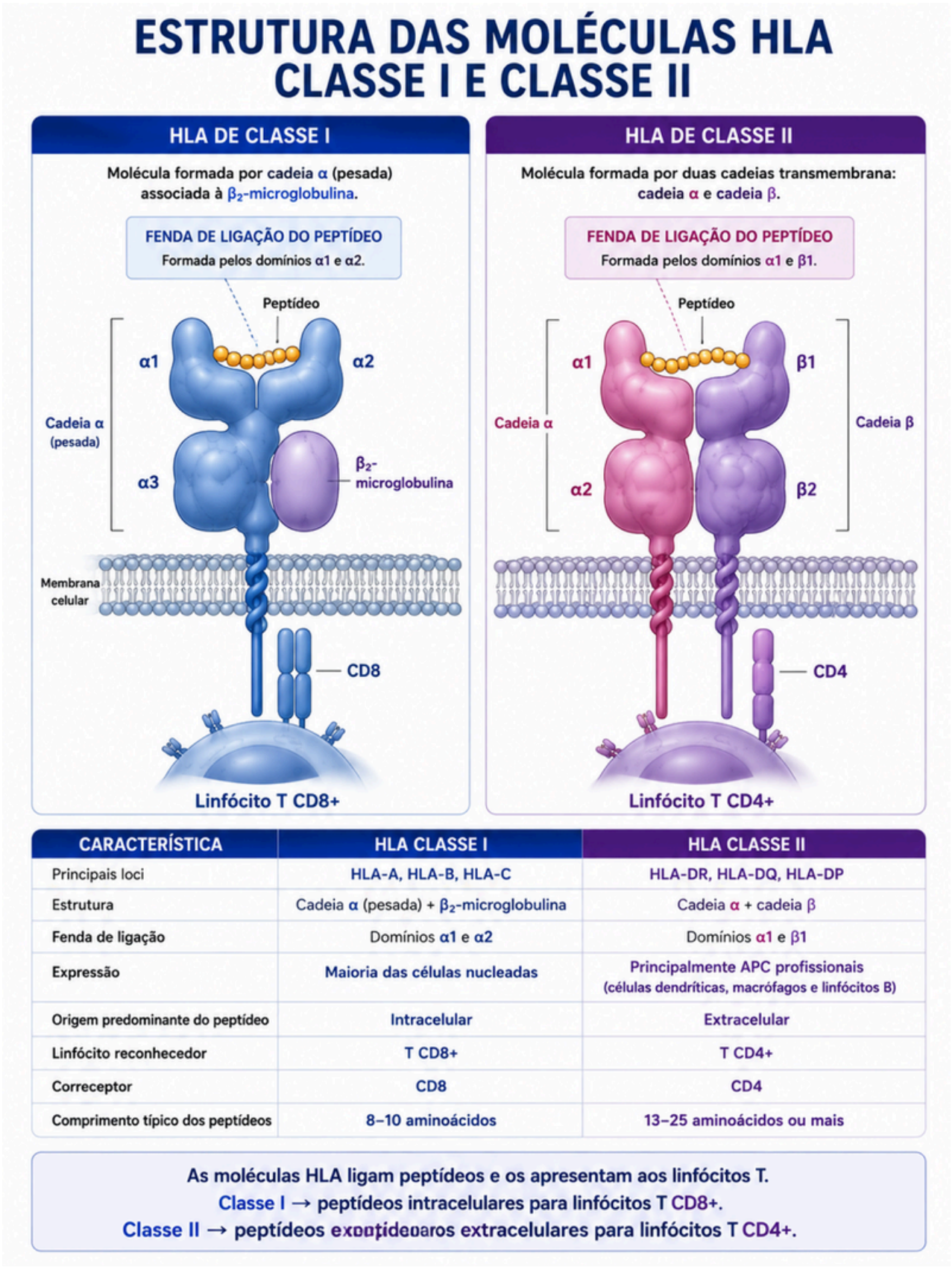
Reconhecimento pelo linfócito T

O receptor do linfócito T (TCR) não reconhece normalmente o peptídeo isoladamente. Ele reconhece a combinação formada pela molécula HLA e pelo peptídeo nela apresentado.

Na classe I: HLA I + peptídeo → TCR do linfócito T CD8+

Na classe II: HLA II + peptídeo → TCR do linfócito T CD4+

Esse princípio, denominado restrição pelo MHC, é fundamental para compreender a resposta imunológica adaptativa e, posteriormente, o alorreconhecimento nos transplantes.



CARACTERÍSTICA	HLA CLASSE I	HLA CLASSE II
Principais loci	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP
Estrutura	Cadeia α (pesada) + β_2-microglobulina	Cadeia α + cadeia β
Fenda de ligação	Domínios α1 e α2	Domínios α1 e β1
Expressão	Maioria das células nucleadas	Principalmente APC profissionais (células dendríticas, macrófagos e linfócitos B)
Origem predominante do peptídeo	Intracelular	Extracelular
Linfócito reconhecedor	T CD8+	T CD4+
Correceptor	CD8	CD4
Comprimento típico dos peptídeos	8–10 aminoácidos	13–25 aminoácidos ou mais

As moléculas HLA ligam peptídeos e os apresentam aos linfócitos T.
Classe I → peptídeos intracelulares para linfócitos T CD8+.
Classe II → peptídeos exoptídeos extracelulares para linfócitos T CD4+.

Figura 1. Estrutura das moléculas HLA.

Conceito essencial

As moléculas HLA não reconhecem diretamente os microrganismos. Elas ligam peptídeos e os apresentam aos linfócitos T. HLA de classe I apresenta predominantemente peptídeos intracelulares aos linfócitos T CD8+, enquanto HLA de classe II apresenta predominantemente peptídeos provenientes do meio extracelular aos linfócitos T CD4+.

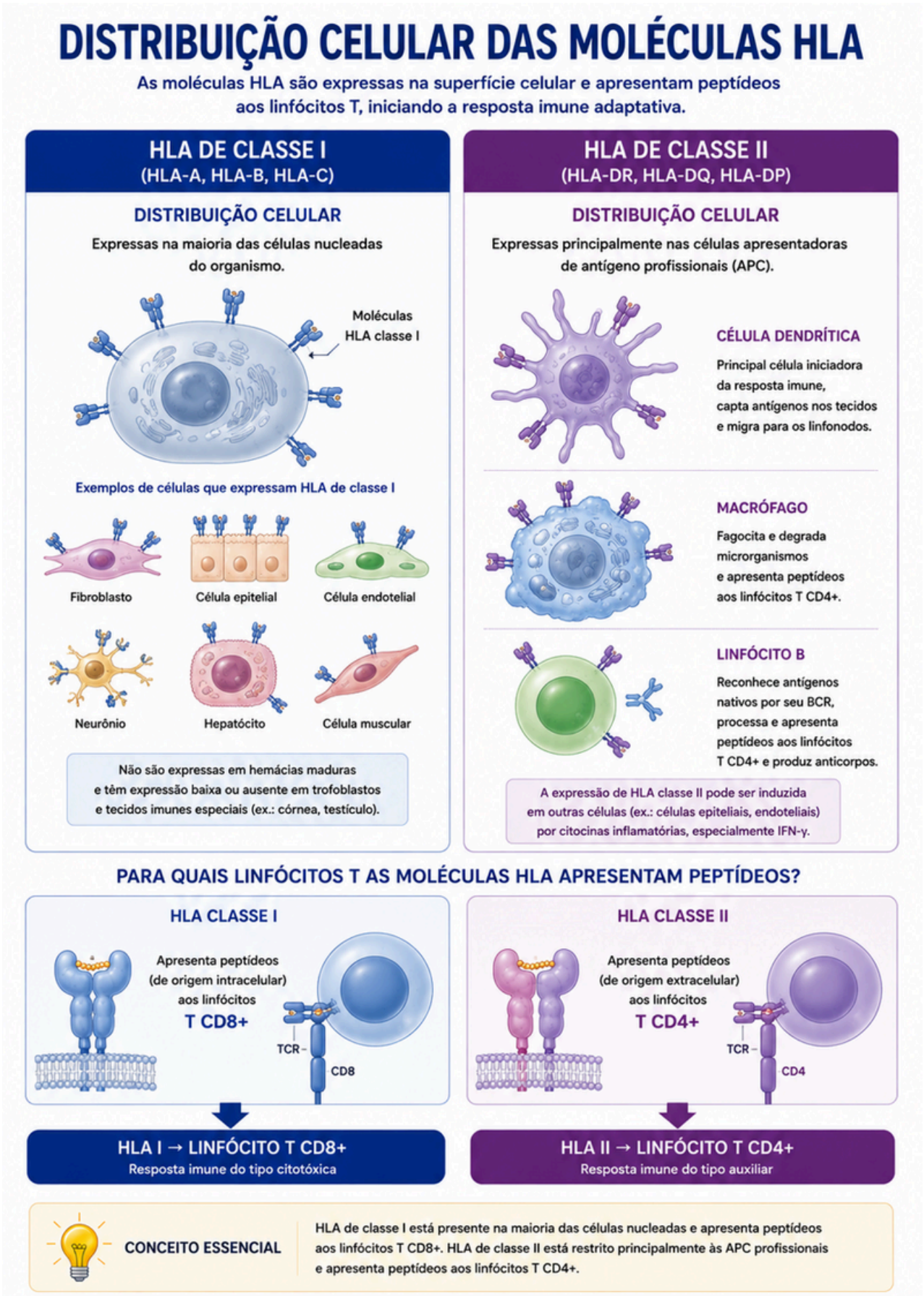


Figura 2. Células que apresentam moléculas HLA.

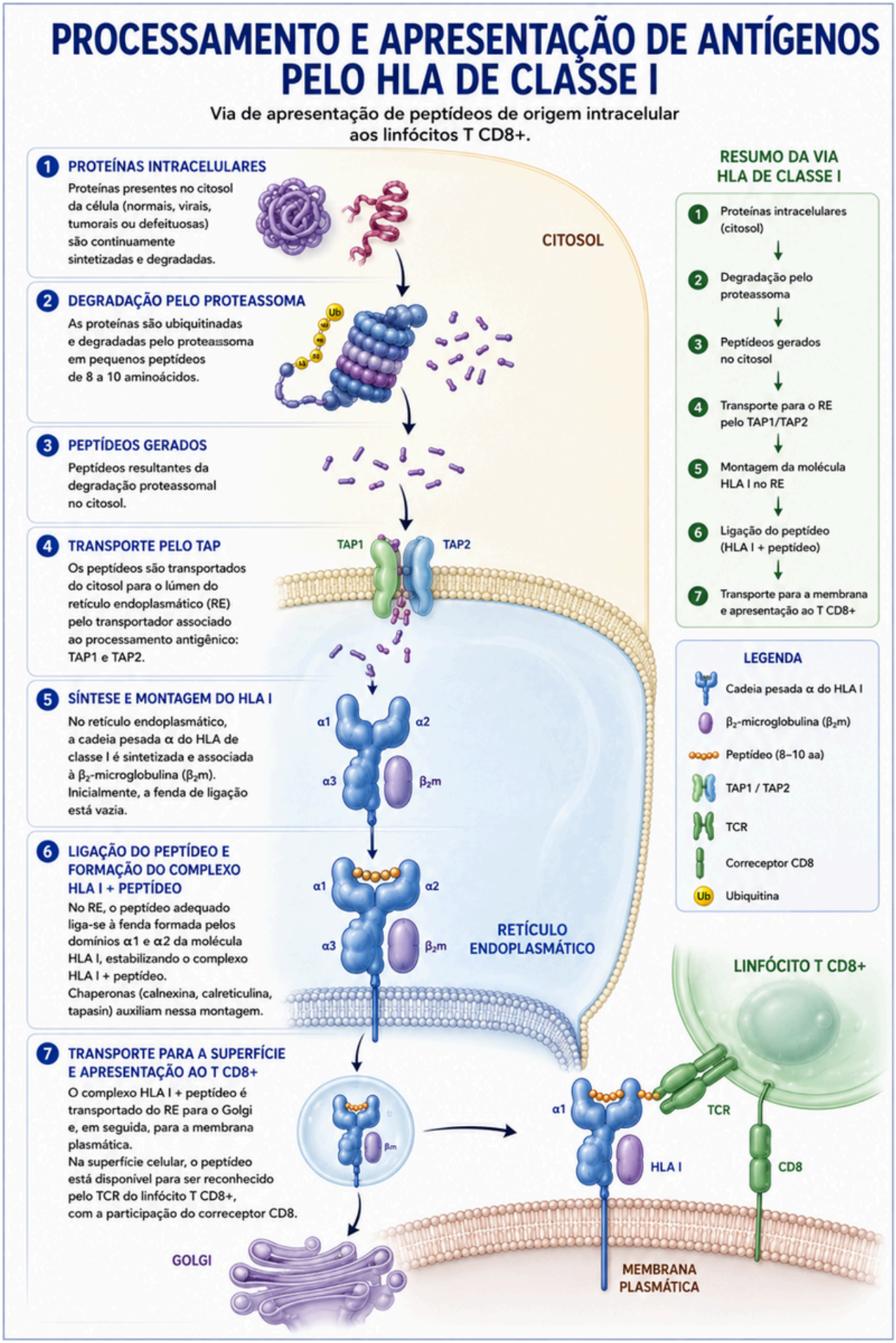


Figura 3. Apresentação dos antígenos ao linfócito T CD8.

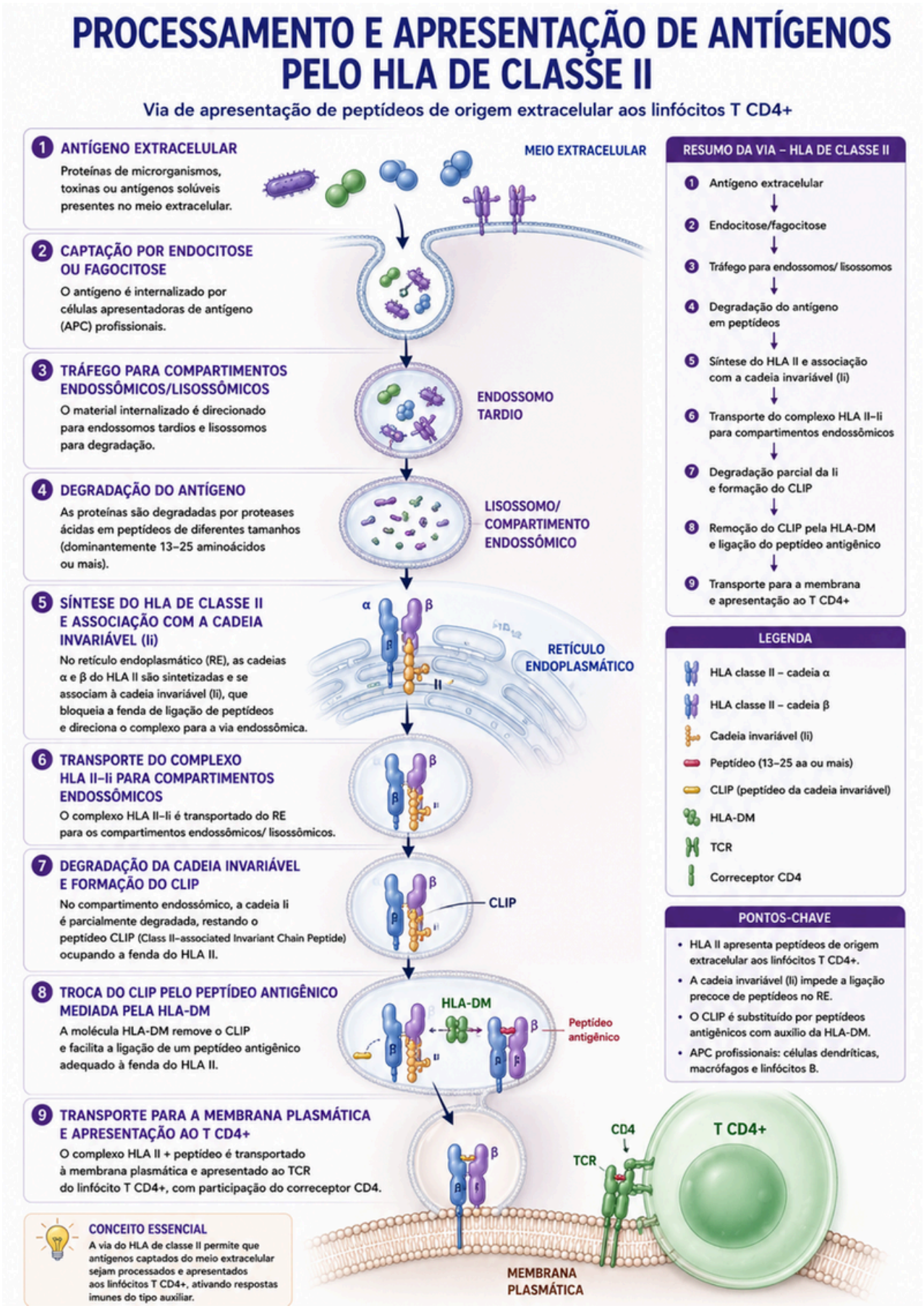


Figura 4. Apresentação dos antígenos ao linfócito T CD4.

Capítulo 4 – Tipos de transplantes e conceitos básicos

O transplante consiste na transferência de células, tecidos ou órgãos com a finalidade de substituir estruturas ausentes ou com função comprometida. A resposta imunológica ao transplante depende principalmente da relação genética entre o doador e o receptor e das diferenças existentes entre seus antígenos de histocompatibilidade, especialmente as moléculas HLA.

Enxerto é o tecido ou órgão transplantado. Doador é o indivíduo do qual se origina o enxerto, enquanto receptor é aquele que o recebe.

De acordo com a relação entre doador e receptor, os transplantes podem ser classificados em:

Transplante autólogo (autoenxerto): o doador e o receptor são o mesmo indivíduo. Como não existem diferenças genéticas entre o enxerto e o receptor, não ocorre rejeição imunológica. Exemplos incluem enxertos de pele e transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas.

Transplante singênico (isoenxerto): realizado entre indivíduos geneticamente idênticos, como gêmeos monozigóticos. A identidade dos antígenos de histocompatibilidade torna a rejeição imunológica praticamente inexistente.

Transplante alogênico (aloenxerto): realizado entre indivíduos geneticamente diferentes da mesma espécie. É a modalidade mais importante na prática clínica, incluindo transplantes de rim, fígado, coração e pulmão. As diferenças entre moléculas HLA e outros aloantígenos podem desencadear respostas de linfócitos T e anticorpos contra o enxerto, tornando necessária a avaliação da compatibilidade e, geralmente, a imunossupressão.

Transplante xenogênico (xenoenxerto): ocorre entre indivíduos de espécies diferentes. As grandes diferenças antigênicas produzem importantes barreiras imunológicas, com risco elevado de respostas humorais e celulares contra o enxerto.

Conceito essencial

Quanto maior a diferença antigênica entre doador e receptor, maior tende a ser o potencial de reconhecimento imunológico do enxerto. Essa relação constitui a base para compreender alorreconhecimento, ativação dos linfócitos T, formação de anticorpos específicos contra o doador (DSA) e rejeição do transplante.

TIPOS DE TRANSPLANTES

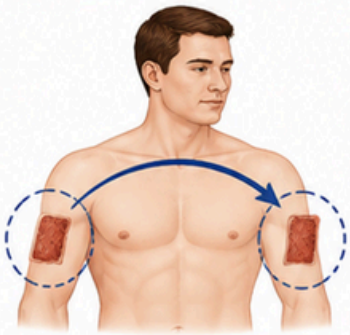
A intensidade da resposta imunológica depende principalmente do grau de diferença genética entre doador e receptor, especialmente das moléculas do sistema HLA.

TRANSPLANTE AUTÓLOGO (AUTOTRANSPLANTE)

O tecido ou órgão é retirado e posteriormente reimplantado no mesmo indivíduo.

EXEMPLOS

- Enxertos de pele em queimaduras
- Enxerto ósseo
- Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas



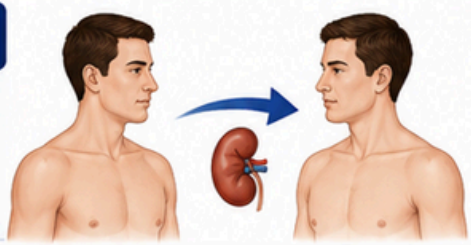
CARACTERÍSTICAS

- Mesmo patrimônio genético
- Ausência de rejeição imunológica
- Não necessita imunossupressão

TRANSPLANTE SINGÊNICO (ISOTRANSPLANTE)

Realizado entre indivíduos geneticamente idênticos.

Exemplo clássico: gêmeos monozigóticos.



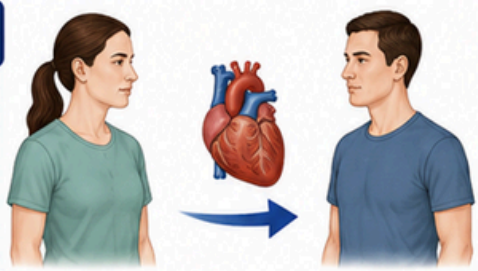
CARACTERÍSTICAS

- HLA idêntico
- Praticamente não ocorre rejeição
- Imunossupressão geralmente desnecessária

TRANSPLANTE ALOGÊNICO (ALOTRANSPLANTE)

Realizado entre indivíduos da mesma espécie, porém geneticamente diferentes.

Representa praticamente todos os transplantes clínicos de órgãos sólidos e células-tronco.



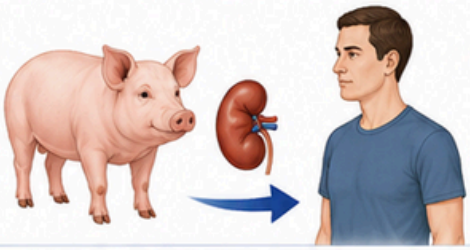
CARACTERÍSTICAS

- Diferenças no HLA
- Induz resposta imunológica
- Necessita avaliação de compatibilidade
- Requer imunossupressão
- Principal foco da imunologia dos transplantes

TRANSPLANTE XENOGÊNICO (XENOTRANSPLANTE)

Realizado entre espécies diferentes.

Maior interesse atual: órgãos de suínos geneticamente modificados.



PRINCIPAIS LIMITAÇÕES

- Intensa resposta imunológica
- Rejeição hiperaguda
- Barreiras fisiológicas
- Risco de transmissão de zoonoses
- Ainda em fase experimental

RESUMO DAS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS

TIPO DE TRANSPLANTE	DOADOR	DIFERENÇA GENÉTICA	RISCO DE REJEIÇÃO	IMUNOSSUPRESSÃO
Autólogo	Mesmo indivíduo	Nenhuma	Não	Não
Singênico	Gêmeo idêntico	Praticamente nenhuma (HLA idêntico)	Muito baixa	Geralmente não
Alogênico	Outro indivíduo da mesma espécie	Presente (diferenças HLA)	Elevado	Sim
Xenogênico	Outra espécie	Muito elevada	Extremamente elevado	Sim (ainda experimental)

Figura 1. Diferentes tipos de transplantes

Barreira entre espécies

No xenotransplante, as grandes diferenças antigênicas entre doador e receptor constituem uma barreira imunológica muito maior que a encontrada no transplante alogênico. Um exemplo clássico é o antígeno α-Gal (galactose-α-1,3-galactose), abundantemente expresso nas células de muitos mamíferos, inclusive suínos, mas ausente nos seres humanos.

Os seres humanos possuem anticorpos naturais anti-α-Gal, principalmente IgM e IgG, formados precocemente em resposta a antígenos da microbiota intestinal, ou seja, as bactérias intestinais podem ser estímulo para a produção desses anticorpos. Quando um órgão suíno convencional é transplantado para um ser humano, esses anticorpos já existentes podem ligar-se imediatamente ao α-Gal presente no endotélio vascular do enxerto.

Essa ligação provoca ativação intensa do complemento, lesão endotelial, ativação plaquetária e da coagulação, trombose vascular e isquemia, podendo resultar em rejeição hiperaguda e perda rápida do enxerto.

Atualmente, uma das estratégias fundamentais para xenotransplantes experimentais de órgãos suínos é utilizar porcos geneticamente modificados, incluindo a inativação do gene GGTA1, responsável pela expressão de α-Gal. Mesmo assim, permanecem outros xenoantígenos e barreiras relacionadas ao complemento, coagulação e respostas celulares.

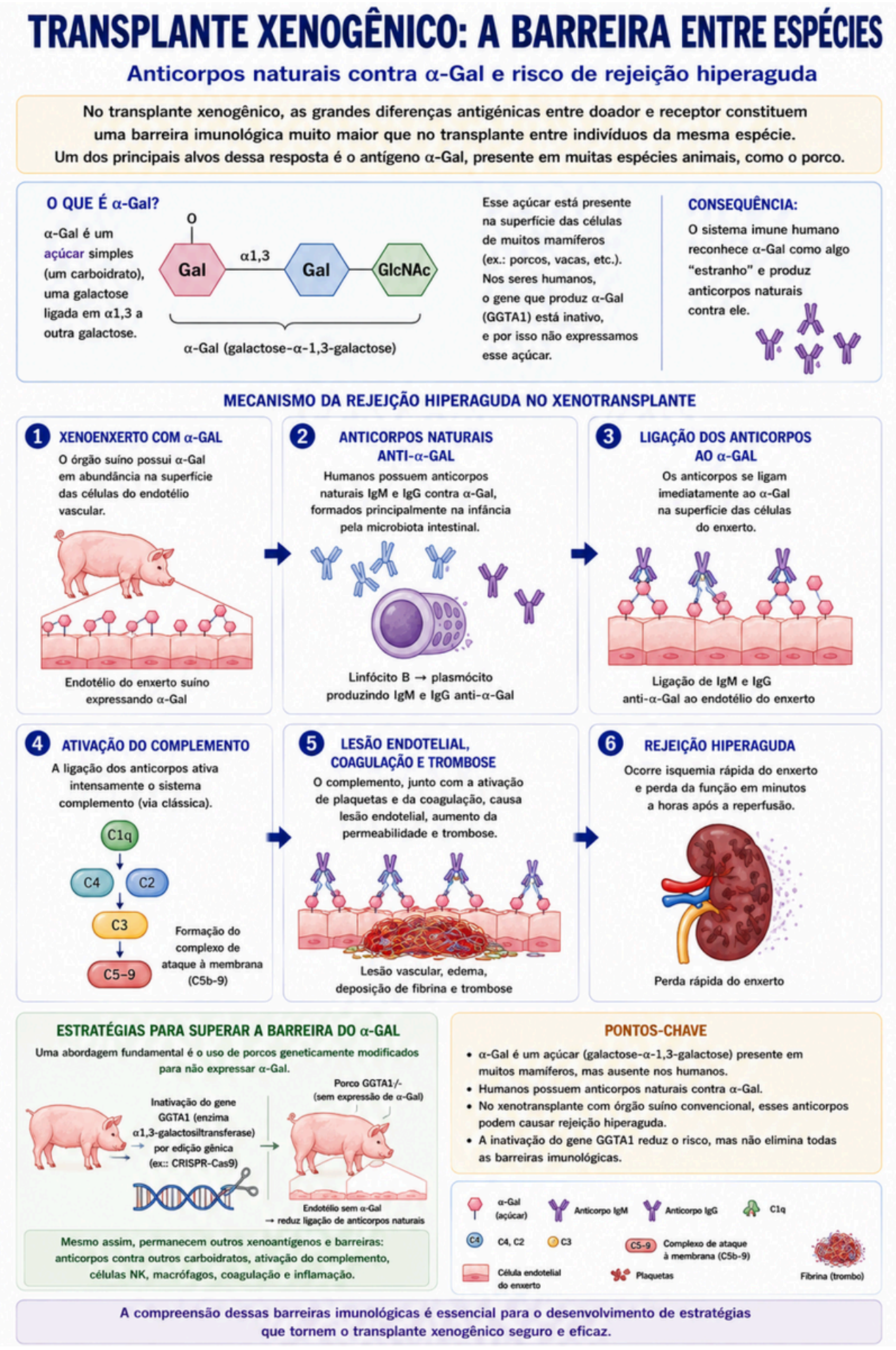


Figura 2. α-Gal e rejeição hiperaguda no xenotransplante

Morte encefálica e doação de órgãos

A **morte encefálica** corresponde à perda completa e irreversível das funções do encéfalo, incluindo o tronco encefálico, e caracteriza legalmente a morte do indivíduo. Seu diagnóstico deve seguir critérios clínicos rigorosos e protocolo específico, após exclusão de condições capazes de interferir na avaliação neurológica.

A confirmação envolve **exames clínicos realizados por médicos habilitados**, demonstrando coma não perceptivo e ausência de reflexos do tronco encefálico, além do **teste de apneia** e de **exame complementar**, conforme as normas vigentes no Brasil.

Após a confirmação da morte encefálica, a manutenção adequada do potencial doador permite preservar a perfusão e a função dos órgãos até a definição da doação. **A doação somente ocorre após autorização familiar**, seguida da avaliação do doador, alocação dos órgãos e captação pelas equipes transplantadoras.

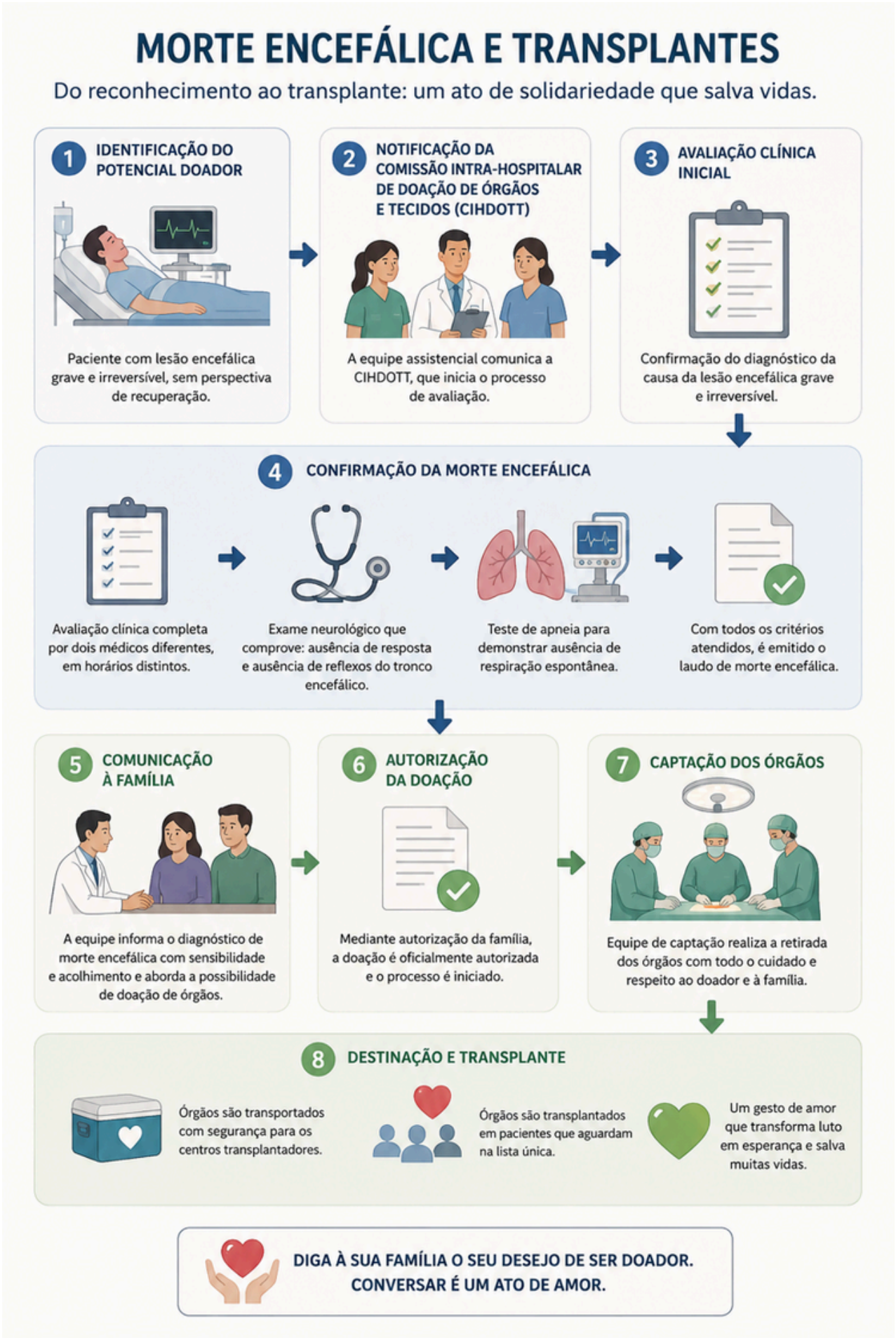


Figura 3. Morte encefálica, o reconhecimento necessário para os transplantes

Capítulo 5 - Alorreconhecimento e Resposta Imunológica ao Enxerto

Introdução

O sucesso de um transplante depende da capacidade do sistema imunológico do receptor em reconhecer o enxerto como próprio ou estranho. As diferenças nas moléculas HLA entre doador e receptor desencadeiam uma resposta imunológica complexa, envolvendo células apresentadoras de antígenos, linfócitos T, linfócitos B, anticorpos e diversos mediadores inflamatórios.

O alorreconhecimento representa o primeiro passo da rejeição imunológica.

O que é alorreconhecimento?

Alorreconhecimento é o processo pelo qual o sistema imunológico do receptor identifica moléculas HLA alogênicas presentes no enxerto.

Esse reconhecimento inicia a ativação dos linfócitos T e desencadeia a resposta imunológica responsável pela rejeição.

Via direta

Na via direta, as células apresentadoras de antígenos do doador (células dendríticas do enxerto) migram para os linfonodos do receptor e apresentam diretamente suas moléculas HLA aos linfócitos T.

Características

- predominante nas primeiras semanas após o transplante;
- intensa ativação de linfócitos T;
- principal mecanismo da rejeição celular aguda.

Via indireta

As proteínas do doador são captadas pelas células apresentadoras do receptor, processadas e apresentadas pelos HLA próprios aos linfócitos T.

Características

- resposta mais lenta;
- persistente;
- importante na rejeição crônica;
- favorece a produção de anticorpos.

Via semidireta

As células apresentadoras do receptor adquirem moléculas HLA intactas provenientes das células do doador por meio de vesículas extracelulares (exossomos) ou transferência de membrana.

Essas moléculas passam a ser apresentadas diretamente aos linfócitos T.

Características

- combina mecanismos das vias direta e indireta;
- prolonga o reconhecimento do enxerto;
- contribui para rejeição celular e humoral.

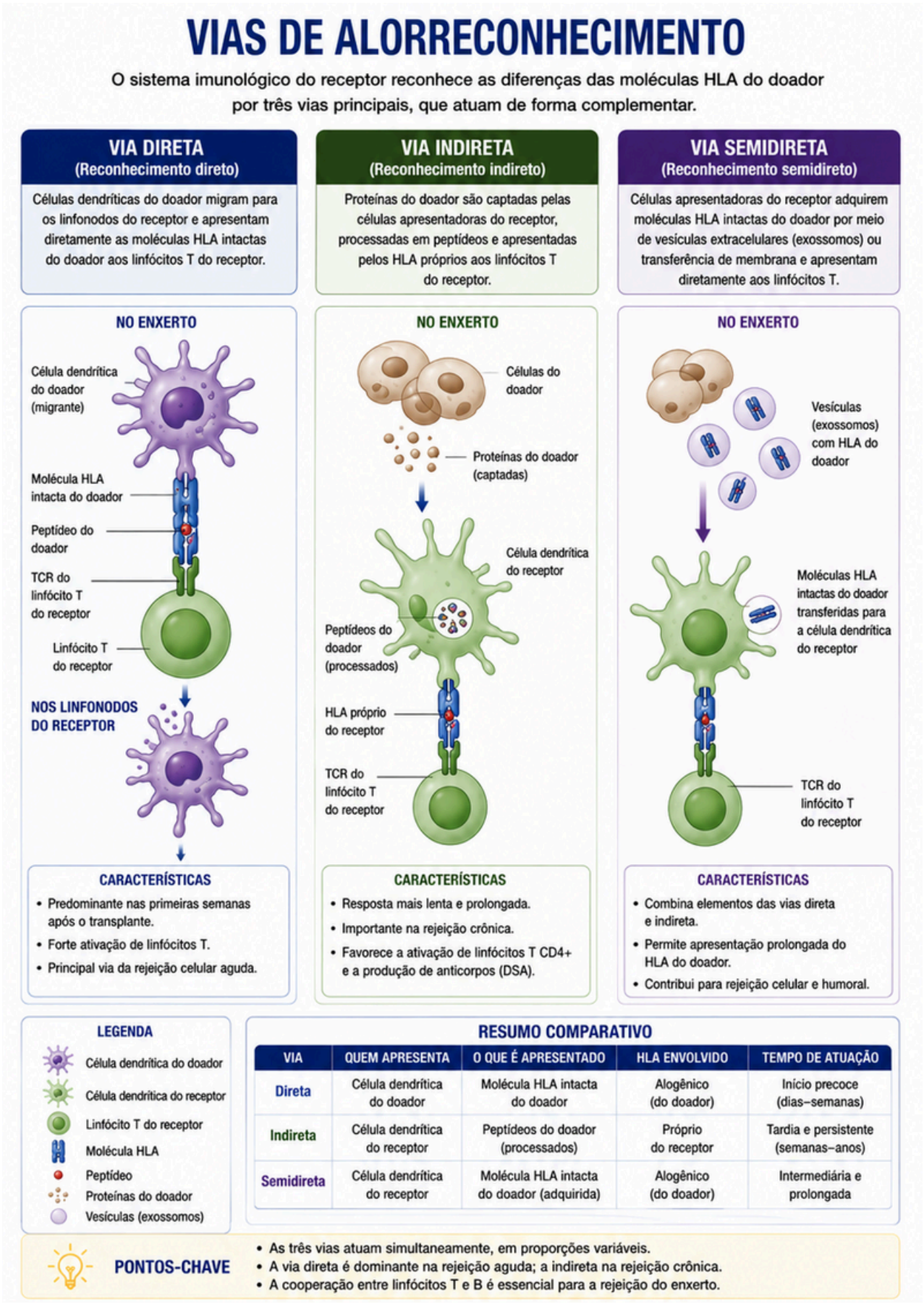


Figura 1. Vias de aloreconhecimento

Ativação dos linfócitos T

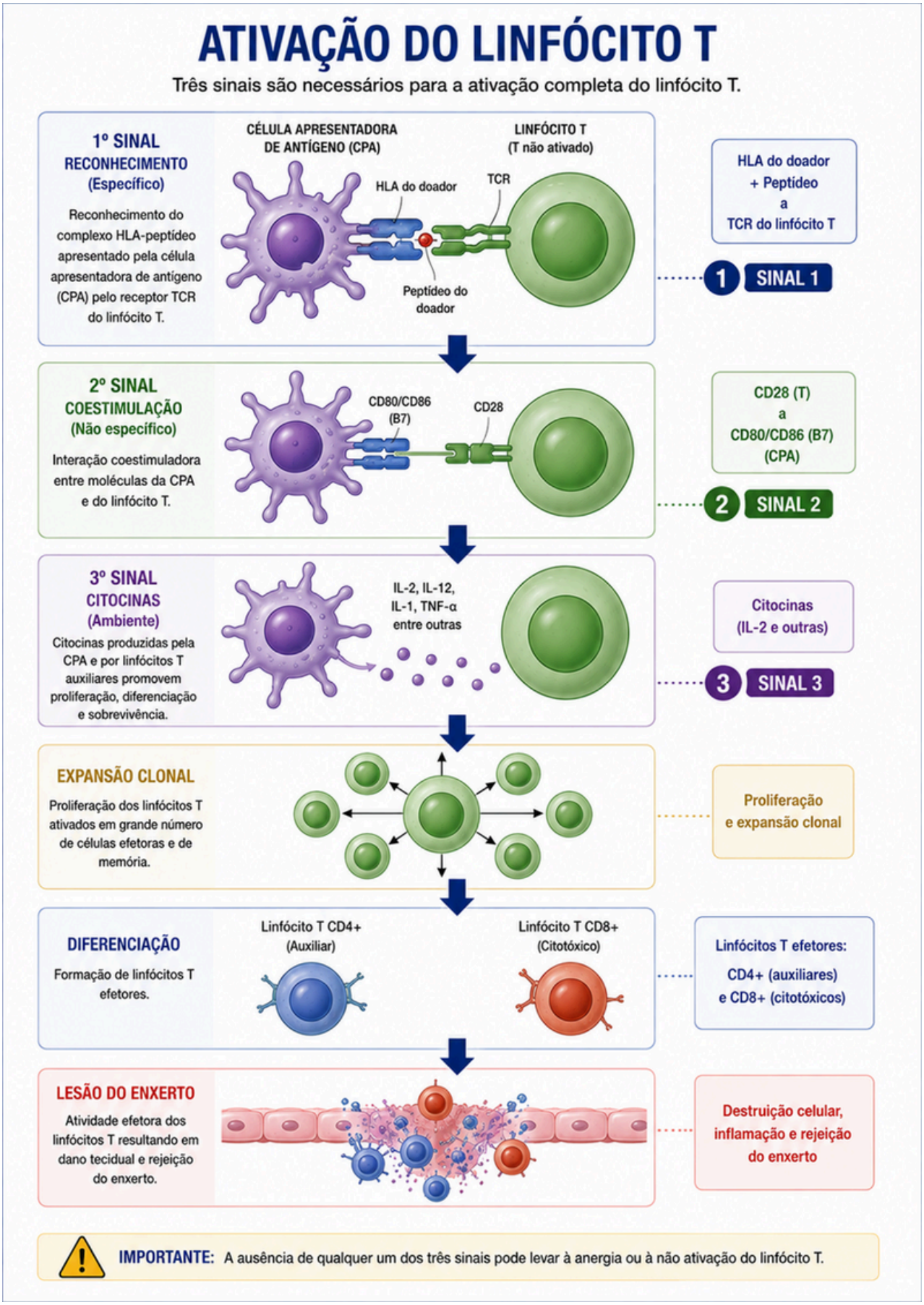


Figura 2. Ativação imunológica T

Mecanismos efetores

Após ativação, os linfócitos T proliferam e diferenciam-se em:

Linfócitos T CD8+

- citotoxicidade direta;
- apoptose das células do enxerto.

Linfócitos T CD4+

- produção de citocinas;
- recrutamento de macrófagos;
- amplificação da inflamação.

Participação dos linfócitos B

Os linfócitos T auxiliares estimulam os linfócitos B.

Após diferenciação em plasmócitos, ocorre produção de anticorpos anti-HLA específicos contra o doador (DSA – donor specific antibodies).

Esses anticorpos ativam o complemento, promovem lesão endotelial e participam da rejeição mediada por anticorpos.

Resumo

A resposta imunológica ao enxerto resulta da integração entre:

- reconhecimento do HLA;
- ativação dos linfócitos T;
- ativação dos linfócitos B;
- produção de anticorpos;
- ativação do complemento;
- destruição do enxerto.

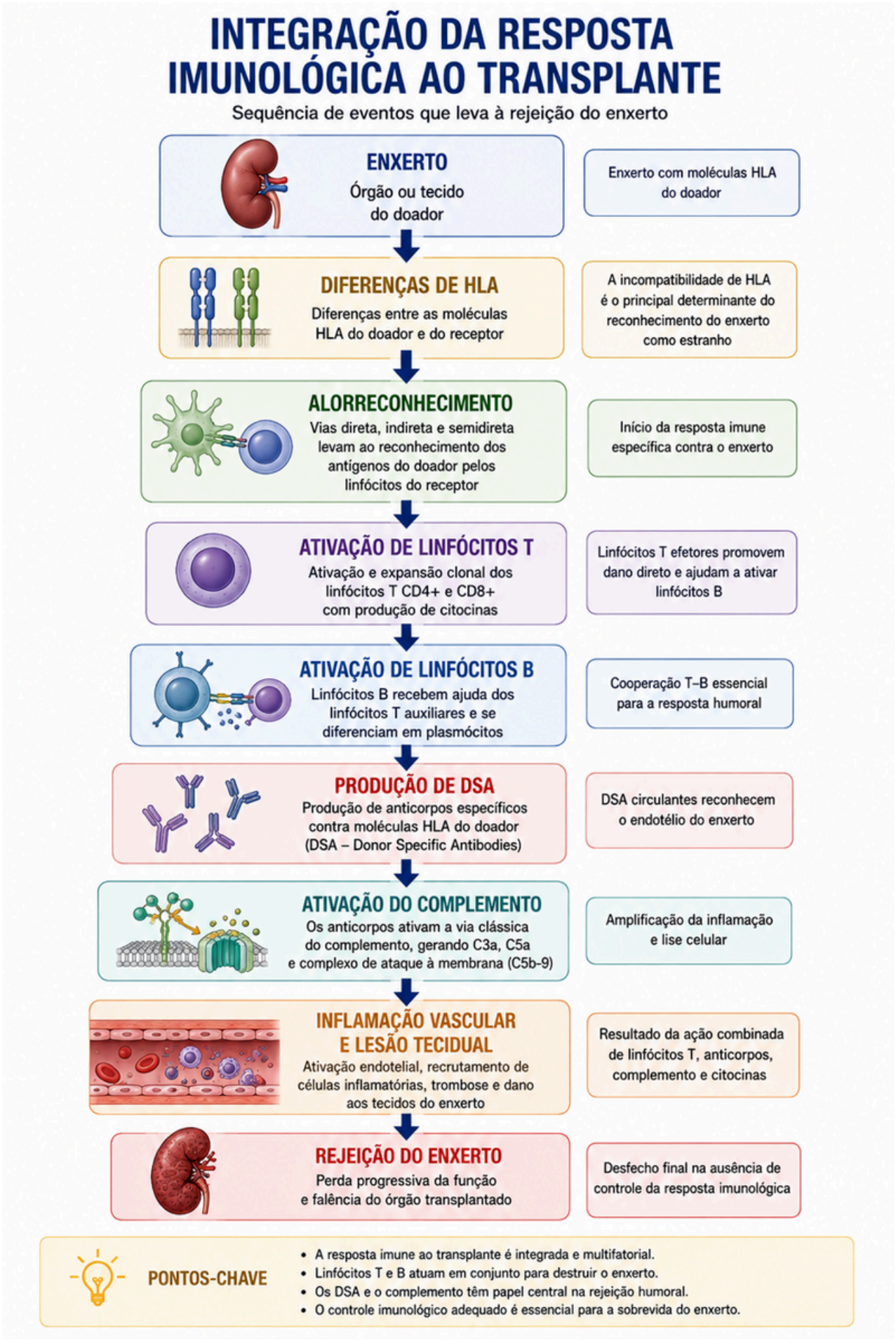


Figura 3. Eventos que levam à rejeição

Pérolas

- A via direta predomina na rejeição celular aguda.
- A via indireta é fundamental na rejeição crônica.
- A via semidireta explica a persistência do alorreconhecimento mesmo após o desaparecimento das células dendríticas do doador.
- A ativação completa do linfócito T exige reconhecimento antigênico, coestimulação e citocinas.
- A cooperação entre linfócitos T e B é essencial para a formação de anticorpos anti-HLA.

Capítulo 6 - Tipificação molecular do HLA

6.1 Da sorologia à biologia molecular

Durante décadas, a identificação dos antígenos HLA dependeu principalmente de métodos sorológicos, especialmente da microlinfocitotoxicidade. Este método foi fundamental para estabelecer as bases do sistema HLA e sua importância nos transplantes. Entretanto, o elevado polimorfismo dos genes HLA exigia métodos capazes de identificar mais precisamente as diferenças existentes entre doador e receptor.

A substituição progressiva da sorologia por métodos moleculares ocorreu porque a identificação das sequências de DNA permite caracterizar os alelos HLA com maior precisão. A tipificação molecular baseia-se na extração do DNA, amplificação de regiões específicas dos genes HLA e identificação das sequências ou variantes que distinguem os diferentes alelos.

Entre as principais metodologias apresentadas neste capítulo estão:

- PCR-SSP (Sequence-Specific Primers);
- PCR-SSO (Sequence-Specific Oligonucleotides);
- sequenciamento de Sanger;
- sequenciamento de nova geração (NGS).

A escolha da metodologia depende do objetivo clínico, da resolução necessária, do tempo disponível, da infraestrutura laboratorial e do contexto do transplante.

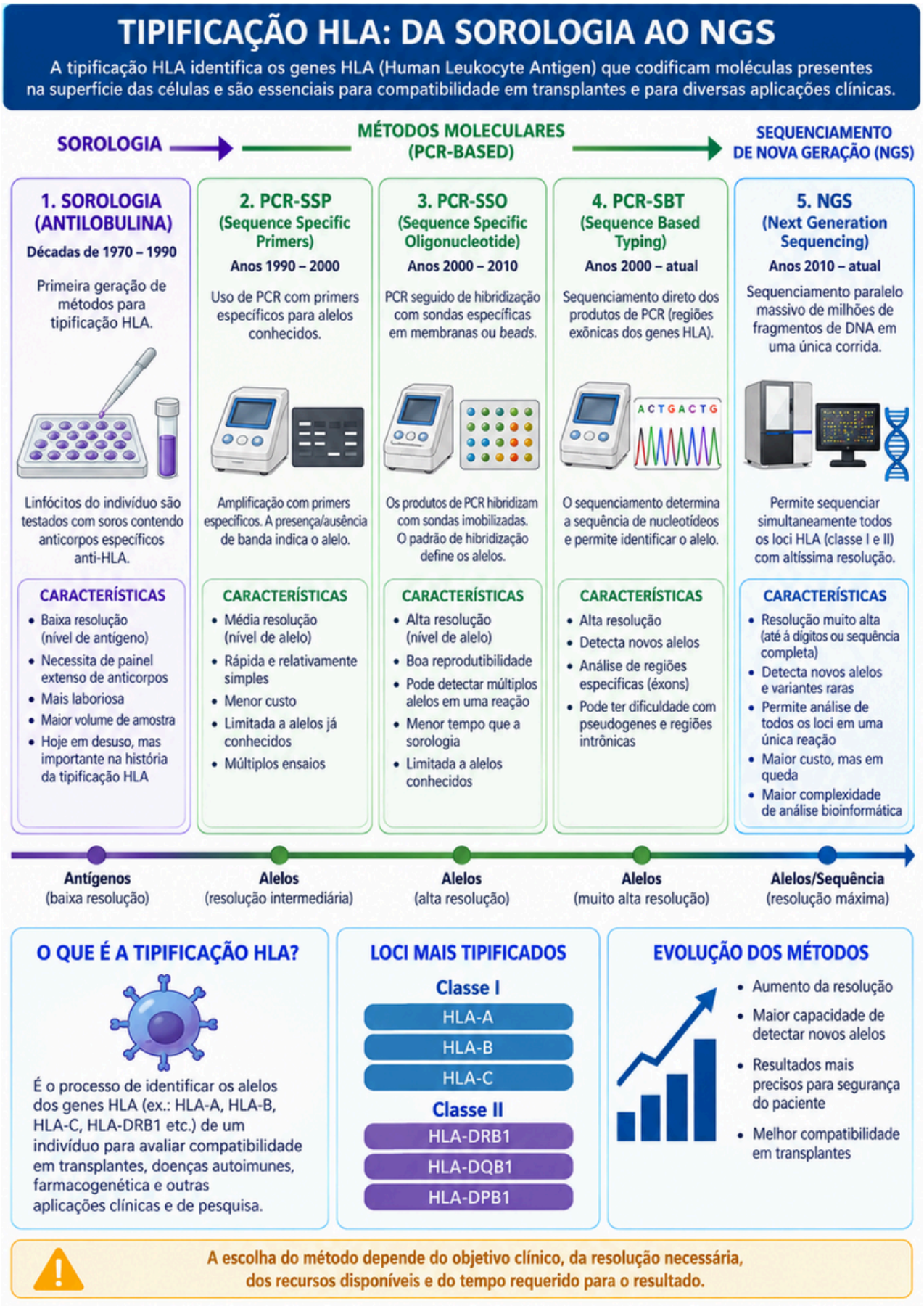


Figura 1. Evolução da tipificação HLA: da sorologia aos métodos moleculares e ao NGS.

6.2 A descoberta da PCR

O avanço fundamental ocorreu em 1983, quando Kary B. Mullis concebeu a reação em cadeia da polimerase — PCR (Polymerase Chain Reaction). A técnica tornou possível amplificar seletivamente uma determinada região do DNA, produzindo milhões de cópias a partir de uma quantidade inicialmente muito pequena de material genético.

Se forem conhecidas as sequências que delimitam uma região do DNA, pequenas sequências sintéticas complementares podem ser utilizadas para determinar qual segmento será amplificado. Essas pequenas sequências são os primers ou iniciadores.

Inicialmente, as DNA polimerases eram inativadas pelas altas temperaturas necessárias para separar as duas fitas do DNA. A incorporação de uma DNA polimerase termoestável, especialmente a Taq DNA polimerase, isolada de Thermus aquaticus, permitiu automatizar os ciclos de amplificação e tornou a PCR uma técnica prática e reprodutível. Em 1993, Kary Mullis recebeu o Prêmio Nobel de Química, compartilhado com Michael Smith, pelo desenvolvimento da PCR.

6.3 Como ocorre a reação de PCR

A reação utiliza DNA molde, dois primers, nucleotídeos livres (dNTPs), DNA polimerase termoestável, magnésio e solução tampão adequada. A amplificação ocorre por ciclos sucessivos constituídos basicamente por três etapas:

- Desnaturação — o aumento da temperatura, geralmente para aproximadamente 94–95 °C, separa as duas fitas da molécula de DNA.
- Anelamento dos primers — a temperatura é reduzida, permitindo que os primers reconheçam e se liguem às sequências complementares presentes no DNA.
- Extensão — a DNA polimerase sintetiza novas fitas de DNA a partir dos primers, utilizando os nucleotídeos disponíveis na reação.

Ao final de cada ciclo, as moléculas recém-formadas podem servir de molde para o ciclo seguinte, produzindo amplificação exponencial da região delimitada pelos primers.

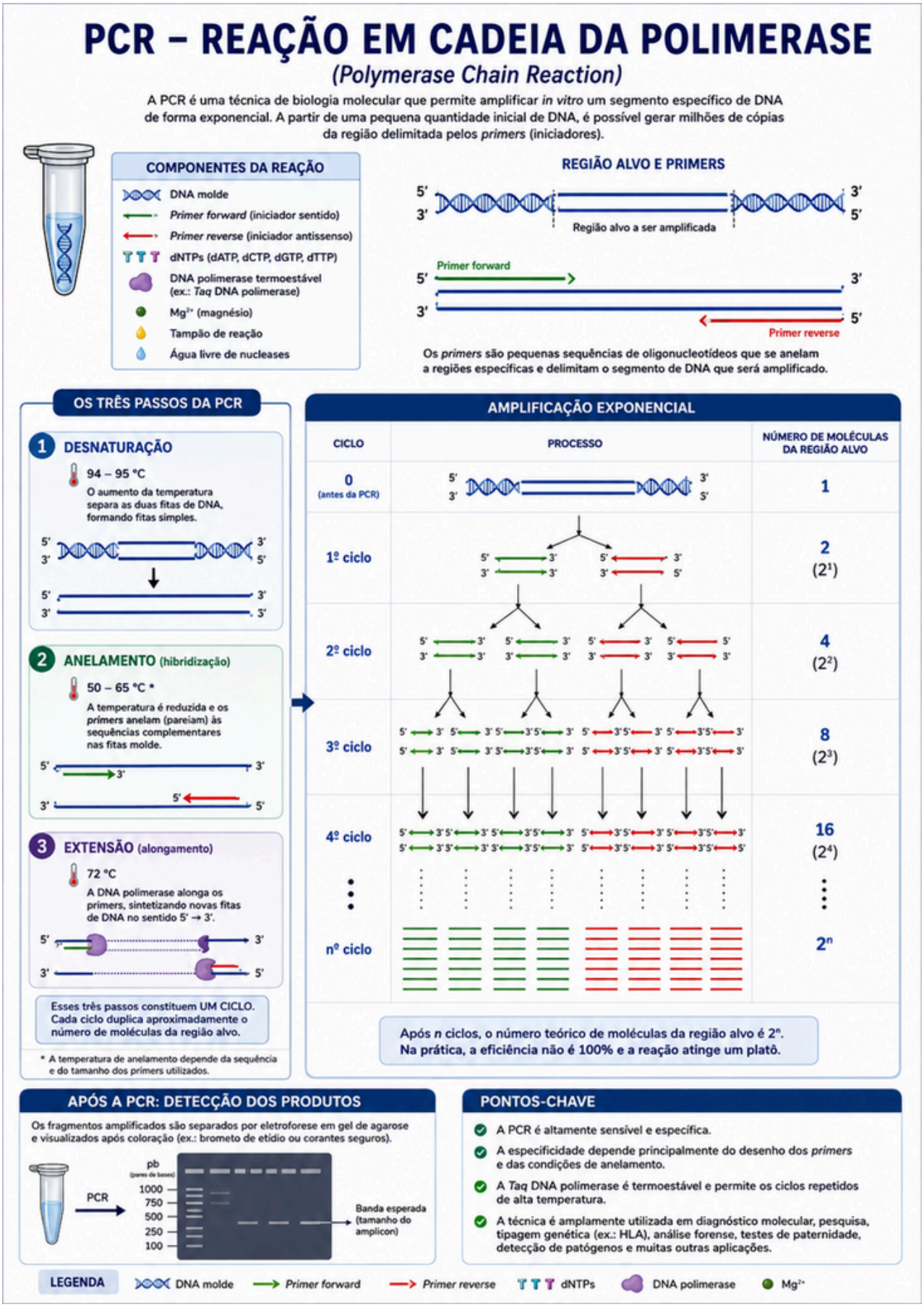


Figura 2. Reação em cadeia da polimerase (PCR): componentes, ciclos de amplificação e detecção dos produtos.

6.4 O papel dos primers e o princípio da PCR-SSP

Os primers são essenciais para a especificidade da PCR. Além de iniciarem a síntese do DNA, determinam qual região do genoma será amplificada. Essa propriedade é particularmente importante no sistema HLA, cujos genes HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP apresentam elevado grau de polimorfismo.

Na PCR-SSP, utilizam-se pares de primers desenhados para reconhecer sequências específicas de determinados alelos ou grupos de alelos HLA. O princípio fundamental é que a DNA polimerase necessita de pareamento adequado, especialmente na extremidade 3' do primer, para que a amplificação ocorra eficientemente. Quando existe complementaridade, ocorre amplificação; quando a sequência não corresponde ao primer, não ocorre amplificação.

Dessa forma, diferentemente da tipificação sorológica, que identifica moléculas HLA expressas na superfície celular por meio de anticorpos, a PCR-SSP investiga diretamente as sequências do DNA que codificam essas moléculas.

6.5 Como é realizada a tipificação HLA por PCR-SSP

Inicialmente, o DNA é extraído das células nucleadas do indivíduo. Em placas de PCR, são preparadas diferentes combinações de primers específicos, e o DNA é distribuído em várias reações de PCR. Cada tubo ou poço corresponde a determinada especificidade genética. Além dos primers específicos para HLA, geralmente é incluído um controle interno de amplificação, que demonstra que a reação ocorreu adequadamente.

Após os ciclos de PCR, os produtos amplificados são separados por eletroforese em gel de agarose. No procedimento descrito no material original, o gel contém brometo de etídio; após exposição à luz ultravioleta em transiluminador, as bandas de DNA amplificado tornam-se visíveis. A presença de uma banda indica amplificação naquela reação; sua ausência indica que a sequência correspondente não foi identificada, desde que o controle interno esteja presente.

O conjunto de reações positivas e negativas forma um padrão que permite estabelecer a tipificação HLA do indivíduo. A principal vantagem da PCR-SSP é sua relativa simplicidade e rapidez. Como limitação, a quantidade de reações necessárias aumenta conforme cresce a resolução desejada.

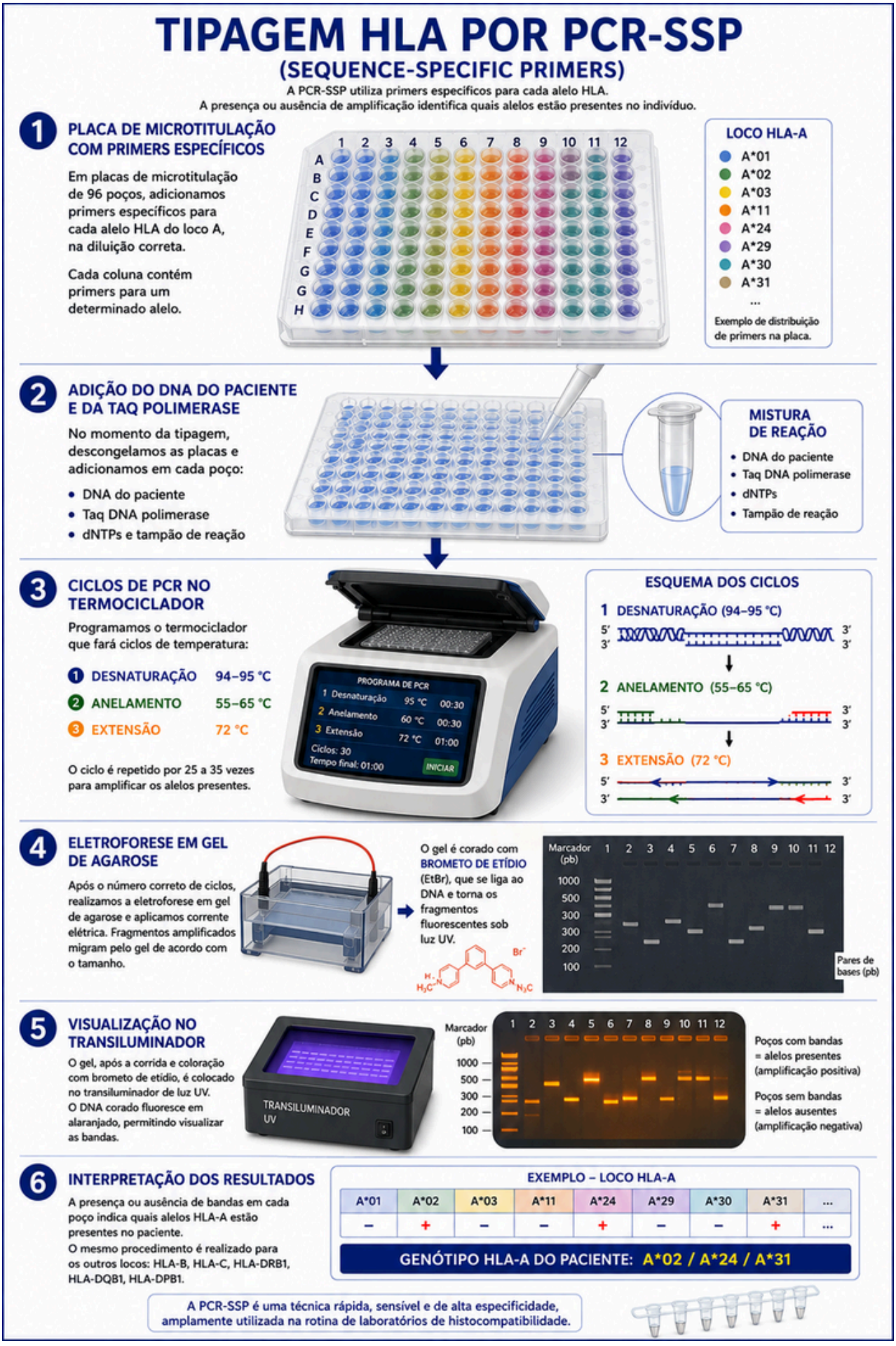
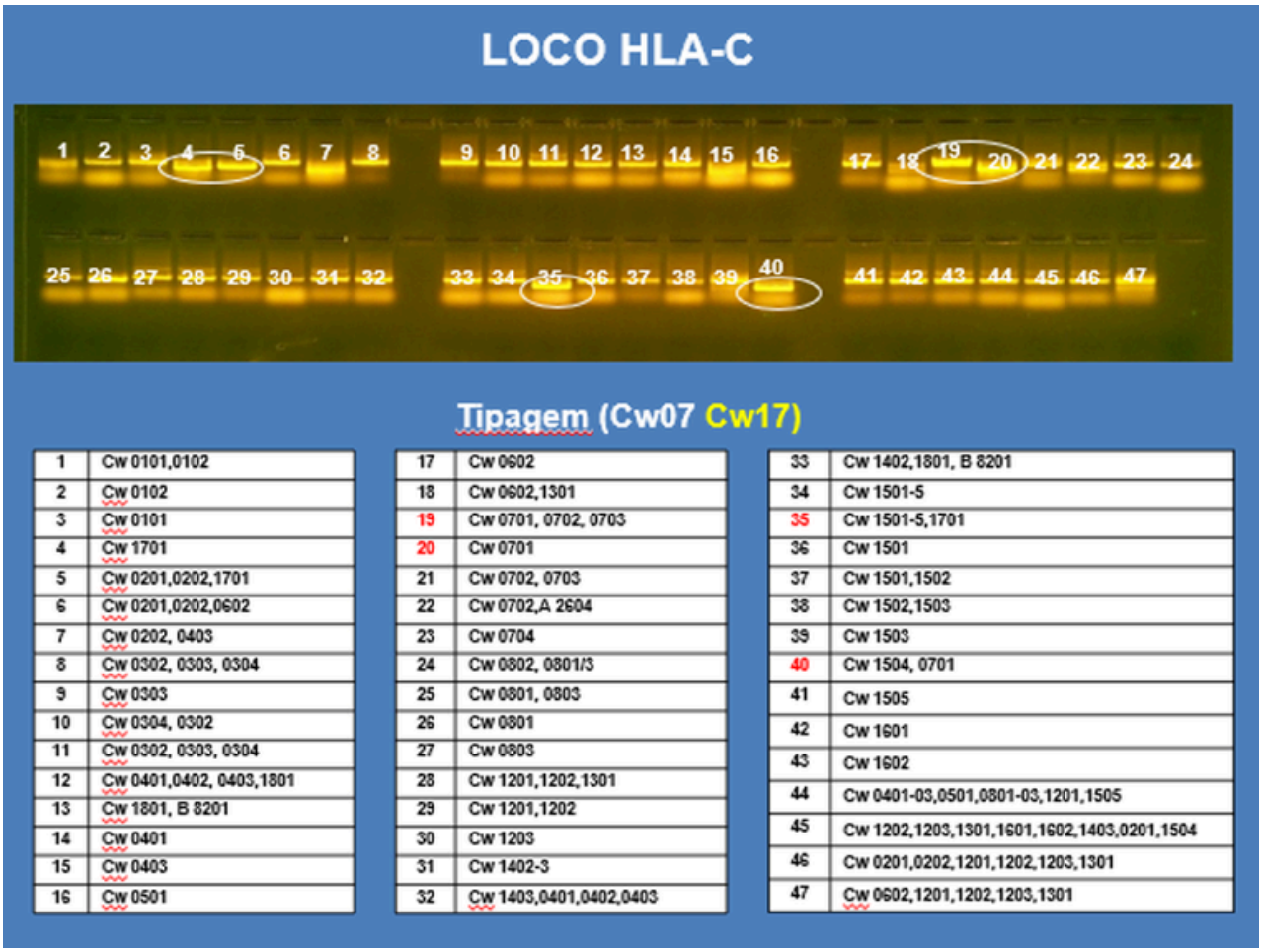


Figura 3. Tipificação HLA por PCR-SSP: preparação das reações, termociclagem, eletroforese e interpretação.



Figura 4. Exemplo de tipagem HLA-A e HLA-B por PCR-SSP. As reações positivas correspondem aos alelos identificados.



1	Cw 0101,0102
2	Cw 0102
3	Cw 0101
4	Cw 1701
5	Cw 0201,0202,1701
6	Cw 0201,0202,0602
7	Cw 0202, 0403
8	Cw 0302, 0303, 0304
9	Cw 0303
10	Cw 0304, 0302
11	Cw 0302, 0303, 0304
12	Cw 0401,0402, 0403,1801
13	Cw 1801, B 8201
14	Cw 0401
15	Cw 0403
16	Cw 0501

17	Cw 0602
18	Cw 0602,1301
19	Cw 0701, 0702, 0703
20	Cw 0701
21	Cw 0702, 0703
22	Cw 0702,A 2604
23	Cw 0704
24	Cw 0802, 0801/3
25	Cw 0801, 0803
26	Cw 0801
27	Cw 0803
28	Cw 1201,1202,1301
29	Cw 1201,1202
30	Cw 1203
31	Cw 1402-3
32	Cw 1403,0401,0402,0403

33	Cw 1402,1801, B 8201
34	Cw 1501-5
35	Cw 1501-5,1701
36	Cw 1501
37	Cw 1501,1502
38	Cw 1502,1503
39	Cw 1503
40	Cw 1504, 0701
41	Cw 1505
42	Cw 1601
43	Cw 1602
44	Cw 0401-03,0501,0801-03,1201,1505
45	Cw 1202,1203,1301,1601,1602,1403,0201,1504
46	Cw 0201,0202,1201,1202,1203,1301
47	Cw 0602,1201,1202,1203,1301

Figura 5. Exemplo de tipagem do HLA-C por PCR-SSP e mapa para interpretação dos alelos.

6.6 PCR-SSO e tecnologia de microesferas (Luminex)

PCR-SSO (Sequence Specific Oligonucleotide) é um método molecular de tipificação HLA baseado na hibridização de DNA amplificado com sondas de oligonucleotídeos específicas. A tecnologia Luminex permite analisar simultaneamente numerosas sondas ligadas a diferentes populações de microesferas, possibilitando a identificação dos alelos HLA.

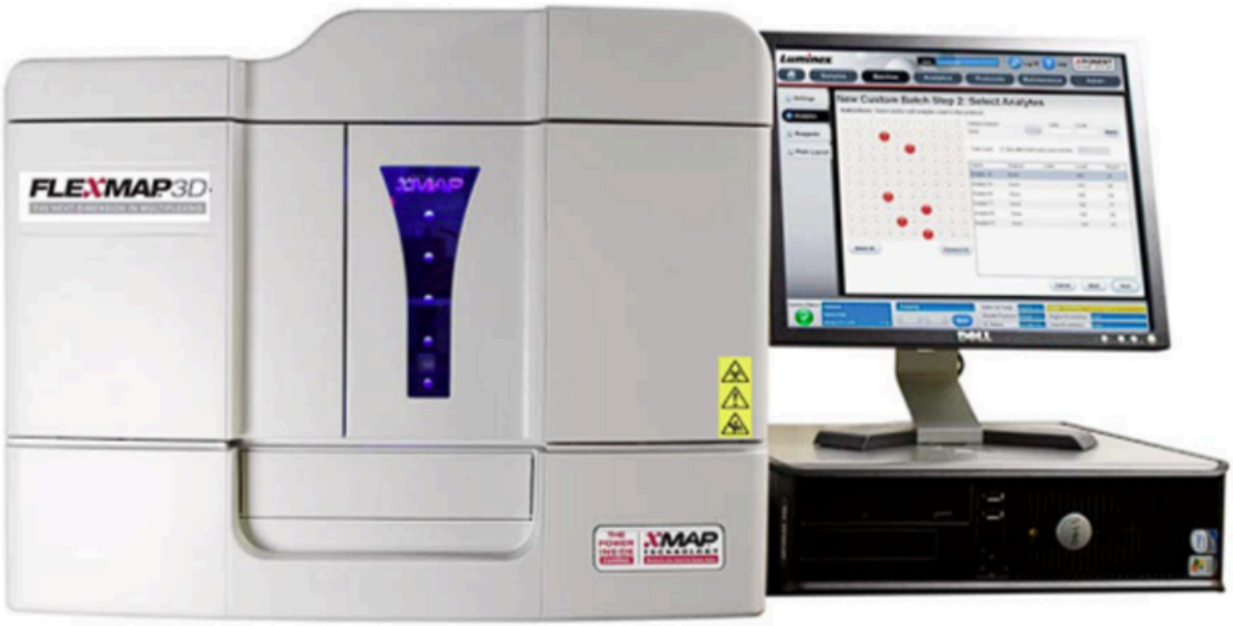


Figura 6. Luminex

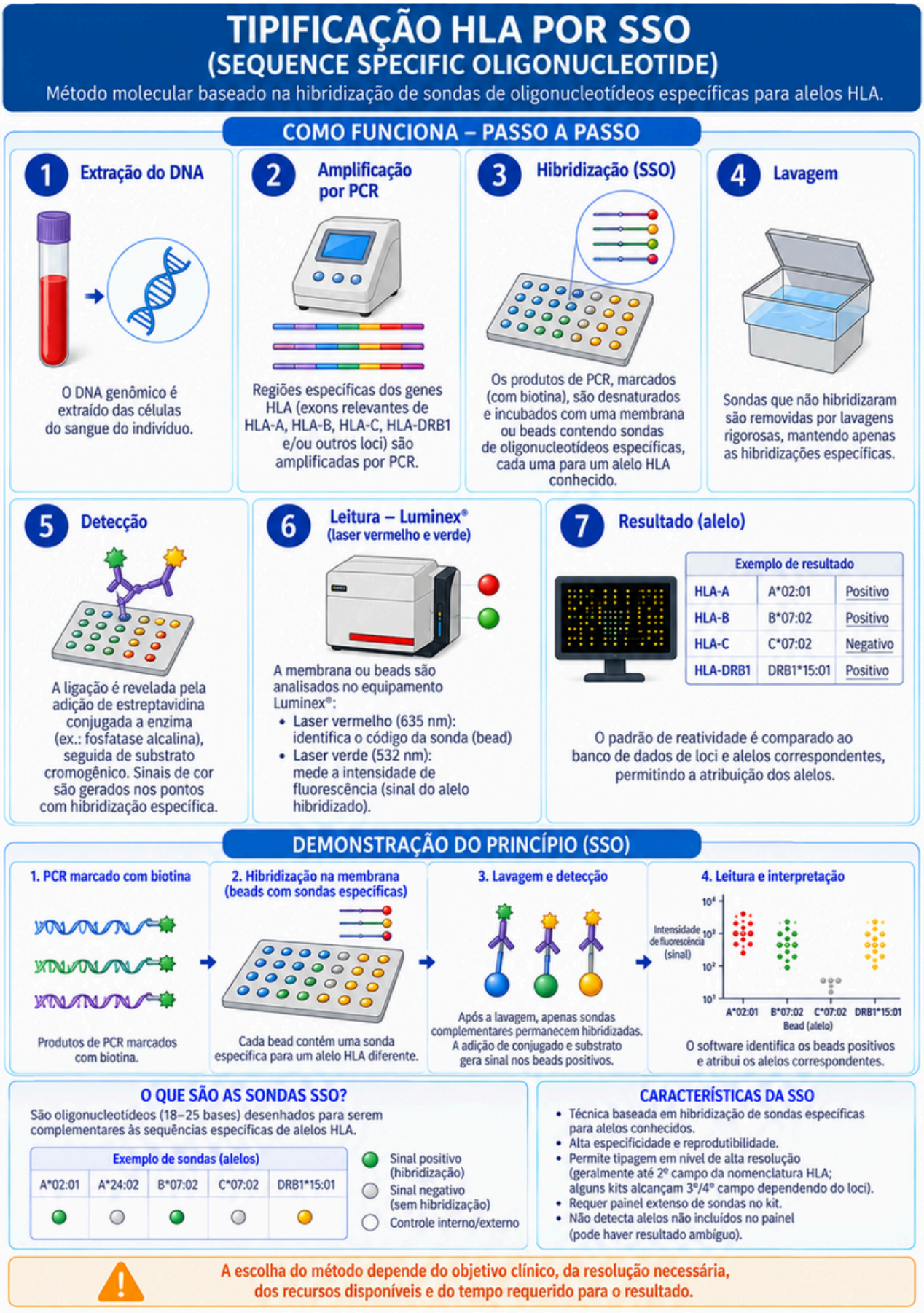


Figura 7. Tipificação HLA por PCR-SSO (Sequence-Specific Oligonucleotides).

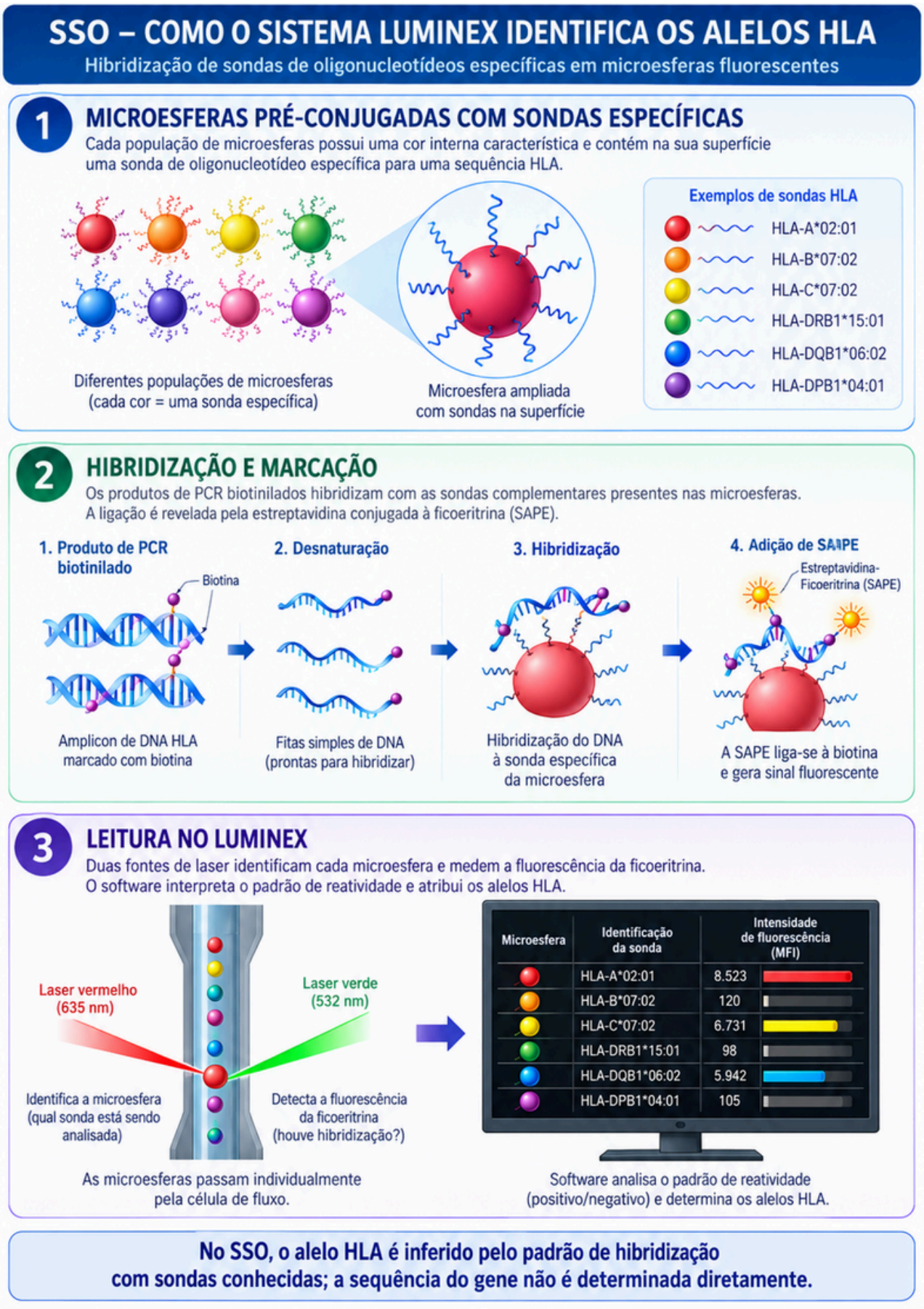


Figura 8. Tipificação HLA por Luminex

Princípio da tipificação HLA por SSO

A tipificação HLA por **SSO (Sequence Specific Oligonucleotide)** baseia-se na hibridização de produtos de PCR com **sondas de oligonucleotídeos específicas para sequências HLA conhecidas.** No sistema LABType/Luminex, essas sondas encontram-se ligadas a diferentes populações de microesferas, cada uma com uma identidade fluorescente própria.

Inicialmente, regiões selecionadas dos genes HLA são amplificadas por PCR utilizando nucleotídeos marcados com **biotina.** Os produtos amplificados são desnaturados e incubados com as microesferas. Quando a sequência do DNA é complementar à sonda presente na microesfera, ocorre **hibridização.**

A presença do DNA hibridizado é revelada pela **estreptavidina conjugada à ficoeritrina (SAPE)**, que se liga à biotina e produz um sinal fluorescente. No equipamento Luminex, a microesfera é identificada por sua assinatura fluorescente e, simultaneamente, é medida a intensidade da fluorescência da ficoeritrina.

O conjunto de **reações positivas e negativas** forma um padrão de hibridização que é analisado pelo software e comparado com padrões conhecidos, permitindo a **atribuição dos alelos HLA.**

6.7 Sequenciamento de Sanger

O sequenciamento de Sanger permitiu avançar da identificação de padrões de hibridização para a determinação direta da sequência de nucleotídeos. Após a amplificação da região de interesse, é realizada uma reação de sequenciamento contendo nucleotídeos convencionais e dideoxinucleotídeos (ddNTPs) marcados com fluorocromos. A incorporação dos ddNTPs interrompe a extensão da cadeia, produzindo fragmentos de diferentes comprimentos.

Esses fragmentos são separados por eletroforese capilar. Um sistema óptico identifica a fluorescência associada a cada base, permitindo reconstruir a sequência de DNA. A sequência obtida é comparada com bancos de dados de alelos HLA conhecidos, permitindo atribuir a nomenclatura correspondente.

O sequenciamento de Sanger representou importante avanço em relação aos métodos sorológicos e permanece útil em determinados contextos, especialmente quando se pretende investigar regiões específicas. Entretanto, a grande complexidade e o número crescente de alelos HLA favoreceram a expansão das tecnologias de sequenciamento paralelo.

6.8 Sequenciamento de nova geração — NGS

O sequenciamento de nova geração, ou NGS (Next-Generation Sequencing), representa atualmente uma das técnicas de maior resolução para a tipificação molecular do sistema HLA. Diferentemente dos métodos baseados apenas na identificação de determinadas regiões ou variantes previamente conhecidas, o NGS permite determinar diretamente extensas sequências dos genes HLA.

De forma simplificada, regiões selecionadas dos genes HLA são amplificadas e preparadas para formar uma biblioteca de DNA. Milhares de moléculas são então sequenciadas simultaneamente. As sequências obtidas são analisadas por programas de bioinformática, que realizam seu alinhamento e comparação com as sequências de alelos HLA conhecidas.

Uma vantagem particularmente importante do NGS é a possibilidade de analisar separadamente as sequências herdadas do pai e da mãe, permitindo determinar com maior precisão quais variantes pertencem a cada alelo. Essa característica reduz ambiguidades que podem ocorrer em outros métodos de tipificação.

O NGS permite, portanto, alcançar alta resolução e analisar regiões mais extensas dos genes HLA, característica especialmente relevante diante do elevado polimorfismo desse sistema.

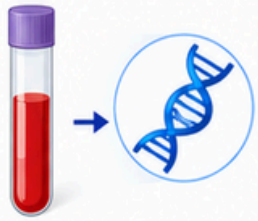
A identificação dos alelos segue a nomenclatura internacional mantida na base IPD-IMGT/HLA e atualizada pelo Comitê de Nomenclatura da Organização Mundial da Saúde.

TIPIFICAÇÃO HLA POR NGS NA PLATAFORMA S5 DA THERMO FISHER

Método molecular baseado no sequenciamento de nova geração (NGS) para determinação de alelos HLA com alta resolução.

COMO FUNCIONA – PASSO A PASSO

1 Extração do DNA



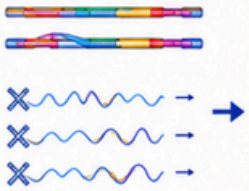
O DNA genômico é extraído das células do sangue do indivíduo.

2 Preparação da Biblioteca (PCR)



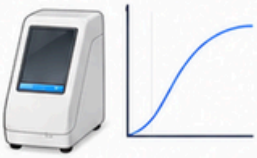
Amplificação por PCR das regiões HLA de interesse (ex.: loci classe I e II, com 2 a 5 dos genes de classe II) utilizando primers universais.

3 Adição de Índices e Adaptadores



Os amplicons recebem adaptadores e índices (marcadores exclusivos para cada amostra), permitindo o sequenciamento multiplexado.

4 Quantificação e Normalização



As bibliotecas são quantificadas, normalizadas e agrupadas (pool) em concentração equimolar para sequenciamento.

5 Sequenciamento na Plataforma S5



thermoscientific

O pool de bibliotecas é carregado no sistema ION S5™ da Thermo Fisher e o sequenciamento é realizado por síntese em chip de alta capacidade.

6 Análise de Dados (Torrent Suite™)



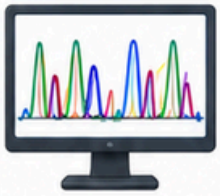
Os dados de sequenciamento são processados no software Torremt Suite™, para alinhamento, chamada de variantes e atribuição de alelos HLA.

7 Atribuição de Alelos

HLA-A	A*02:01:01
HLA-B	B*07:02:01
HLA-C	C*07:02:01
HLA-DRB1	DRB1*15:01:01
HLA-DQB1	DQB1*06:02:01
HLA-DPB1	DPB1*04:01:01

Atribuição de alelos com resolução de alta resolução (nível alélico) e detalhamento de variantes, dependendo do painel analisado.

8 Resultado Final



Relatório final com a tipificação HLA de alta resolução, pronto para uso clínico e registros em banco de dados.

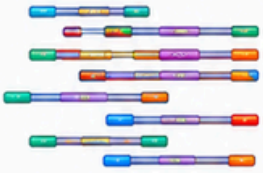
DEMONSTRAÇÃO DO PRINCÍPIO (NGS – PLATAFORMA S5)

1 Alvos HLA



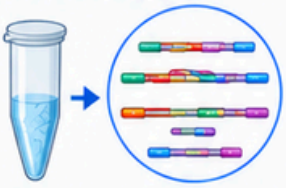
Regiões amplificadas (exons 2 a 5 – classe I e exons 2 e 3 – classe II).

2 Amplificação



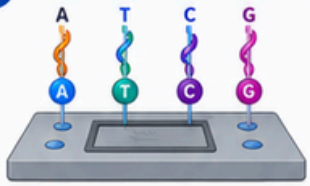
Amplificação dos exons alvo por PCR.

3 Pool e Carregamento



Bibliotecas normalizadas são agrupadas e carregadas no chip S5.

4 Sequenciamento (ION S5)



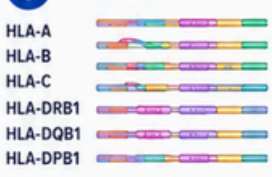
Sequenciamento por síntese em chip de semicondutores.

5 Análise de Dados



Alinhamento das leituras, chamada de variantes e atribuição de alelos.

6 Resultado



Tipificação HLA de alta resolução com detalhamento de variantes.

Figura 9. Fluxo simplificado da tipificação HLA por NGS: amplificação do DNA → preparação da biblioteca → sequenciamento paralelo → análise bioinformática → identificação dos alelos HLA.



Figura 10. Exemplo de equipamento utilizado para sequenciamento de nova geração.

6.9 Resolução da tipificação HLA

A resolução da tipificação HLA indica o grau de precisão com que os alelos HLA podem ser identificados. A evolução dos métodos de tipificação permitiu passar da identificação das moléculas HLA expressas na superfície celular para a análise direta dos genes que as codificam.

Sorologia → identifica antígenos HLA

A tipificação sorológica utiliza anticorpos para reconhecer moléculas HLA expressas na superfície dos linfócitos. O resultado é apresentado como uma especificidade antigênica, como **HLA-A2** ou **HLA-B27.**

PCR-SSP / PCR-SSO → identifica variantes diretamente no DNA

As técnicas de PCR permitem pesquisar sequências específicas dos genes HLA. Dependendo do desenho e da abrangência do ensaio, podem identificar grupos de alelos ou fornecer maior grau de discriminação. Assim, uma especificidade reconhecida sorologicamente como **HLA-A2** pode ser caracterizada molecularmente dentro do grupo **HLA-A*02**.

Sequenciamento de Sanger → determina diretamente a sequência de regiões selecionadas dos genes HLA

O sequenciamento permite identificar diferenças de nucleotídeos entre alelos muito semelhantes, aumentando a capacidade de discriminação em relação aos métodos baseados na detecção de sequências específicas.

NGS → sequencia simultaneamente regiões extensas dos genes HLA

O NGS permite analisar grande quantidade de informação genética em paralelo e, dependendo da estratégia utilizada, estudar regiões extensas dos genes HLA. Essa abordagem favorece a identificação precisa dos alelos e a determinação da fase das variantes, reduzindo muitas das ambiguidades encontradas nos métodos anteriores.

De forma simplificada, o aumento da capacidade de discriminação pode ser representado por:

HLA-A2 → HLA-A*02 → HLA-A*02:01
antígeno → grupo alélico → alelo específico

Essa representação é didática: a nomenclatura molecular e a resolução da tipificação estão relacionadas, mas não são conceitos equivalentes. A resolução efetivamente alcançada depende do método, das regiões analisadas e das características do ensaio.

Na **baixa resolução**, o resultado geralmente permite identificar grupos de alelos, sem distinguir todas as variantes existentes dentro daquele grupo. Assim, um resultado pode identificar **HLA-A*02**, sem definir qual alelo específico está presente.

Na **alta resolução**, é possível discriminar alelos muito semelhantes com base em diferenças específicas de sua sequência. Dessa forma, a tipificação pode identificar, por exemplo, **HLA-A*02:01** em vez de apenas **HLA-A*02**.

Essa diferença é clinicamente importante. Dois indivíduos aparentemente semelhantes quando avaliados em baixa resolução podem apresentar diferenças alélicas quando estudados em alta resolução. Quanto maior a resolução, mais precisa se torna a comparação genética entre doador e receptor.

Nem todo resultado permite identificar inequivocamente um único alelo. Quando permanecem possibilidades alternativas compatíveis com os dados obtidos, ocorre uma **ambiguidade de tipificação**. Nesses casos, o laboratório deve reportar o resultado de acordo com a resolução efetivamente obtida e informar as ambiguidades relevantes.

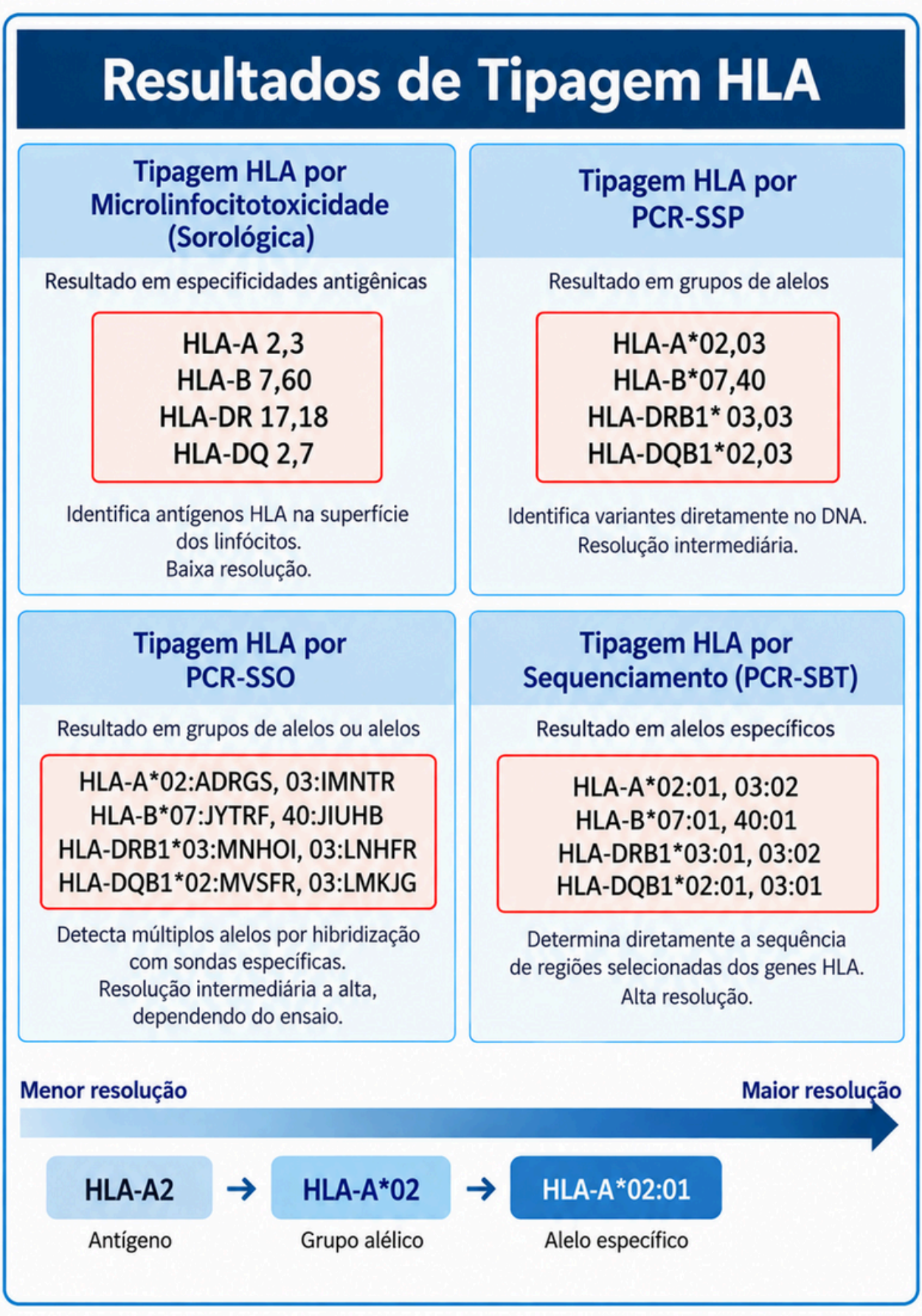


Figura 11. Comparação entre tipificação sorológica e métodos moleculares, demonstrando o aumento progressivo da resolução na identificação dos alelos HLA.

6.10 Importância clínica nos transplantes

A introdução das técnicas moleculares modificou profundamente a tipificação HLA aplicada aos transplantes. Com a PCR-SSP, a identificação deixou de depender exclusivamente da reação entre moléculas HLA e anticorpos e passou a ser realizada diretamente a partir do DNA.

Esse avanço aumentou a precisão da tipificação, eliminou a necessidade de células viáveis e permitiu identificar diferenças genéticas que não eram adequadamente discriminadas pela microlinfocitotoxicidade.

Posteriormente, PCR-SSO, sequenciamento de Sanger e NGS ampliaram progressivamente a capacidade de caracterizar os genes HLA. Essa evolução representa uma mudança fundamental na imunogenética:

Sorologia → identificação do fenótipo HLA
Biologia molecular → identificação do genótipo HLA

Na avaliação imunológica dos transplantes, a tipificação pode incluir os principais loci HLA de classe I — **HLA-A, -B e -C** — e de classe II — **HLA-DR, -DQ e -DP** — de acordo com o tipo de transplante e a finalidade clínica da investigação.

A tipificação molecular fornece a base genética para comparar doador e receptor. Quando associada à pesquisa de anticorpos anti-HLA, permite determinar se o receptor apresenta anticorpos dirigidos contra moléculas HLA presentes no doador — os chamados **anticorpos específicos contra o doador (DSA).**

Dessa forma, a evolução da sorologia para os métodos moleculares não representou apenas uma mudança tecnológica. A **tipificação HLA e a pesquisa de anticorpos anti-HLA fornecem informações complementares**, permitindo uma avaliação mais precisa da compatibilidade entre doador e receptor e contribuindo para a seleção do doador e para a avaliação do risco imunológico do transplante.

6.11 Haplótipos HLA e herança familiar

Os principais genes HLA estão localizados no braço curto do cromossomo 6. Como esses genes estão fisicamente próximos, os alelos presentes em um mesmo cromossomo tendem a ser transmitidos conjuntamente. Esse conjunto de alelos é denominado haplótipo HLA.

Cada indivíduo possui dois haplótipos: um herdado da mãe e outro herdado do pai. Cada filho recebe, ao acaso, um dos dois haplótipos maternos e um dos dois haplótipos paternos. Essa forma de herança explica os diferentes graus de compatibilidade HLA observados entre irmãos.

6.12 Compatibilidade HLA entre irmãos

Considerando as quatro combinações possíveis de haplótipos parentais, dois irmãos apresentam, em média, 25% de probabilidade de serem HLA-idênticos, 50% de serem haploidênticos e 25% de não compartilharem nenhum haplótipo HLA parental.

Essas probabilidades se aplicam a cada par de irmãos e não significam que, em uma família com quatro filhos, obrigatoriamente haverá um representante de cada combinação.

Dois irmãos HLA-idênticos herdaram os mesmos dois haplótipos HLA dos pais. Isso não significa que sejam geneticamente idênticos, pois continuam apresentando diferenças em numerosas outras regiões do genoma. O doador haploidêntico, por sua vez, compartilha com o receptor apenas um dos dois haplótipos HLA. Pais e filhos são, por definição, haploidênticos entre si.

6.13 Compatibilidade HLA na seleção do doador de células-tronco hematopoéticas

No transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas, procura-se elevado grau de compatibilidade HLA, pois existe reconhecimento imunológico tanto do receptor contra o enxerto quanto do enxerto contra o receptor, este último relacionado à doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH/GVHD).

Na seleção de doadores não aparentados, a tipificação é realizada em alta resolução. Frequentemente são avaliados HLA-A, HLA-B, HLA-C e HLA-DRB1. Quando os dois alelos desses quatro loci são compatíveis, o doador pode ser descrito como 8/8. Quando HLA-DQB1 também é incluído na comparação, pode-se utilizar a expressão 10/10. Essas designações devem sempre ser interpretadas de acordo com os loci efetivamente avaliados.

Os irmãos constituem uma das primeiras fontes investigadas na busca de um possível doador HLA-idêntico. Na ausência de doador familiar adequado, pode ser realizada busca em registros de doadores voluntários. No Brasil, o REDOME

— Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea — reúne dados HLA de potenciais doadores e permite a busca informatizada de indivíduos com elevada compatibilidade com o receptor.

A seleção final do doador não depende exclusivamente do HLA. Idade, condições clínicas, disponibilidade e outros fatores também participam da decisão.

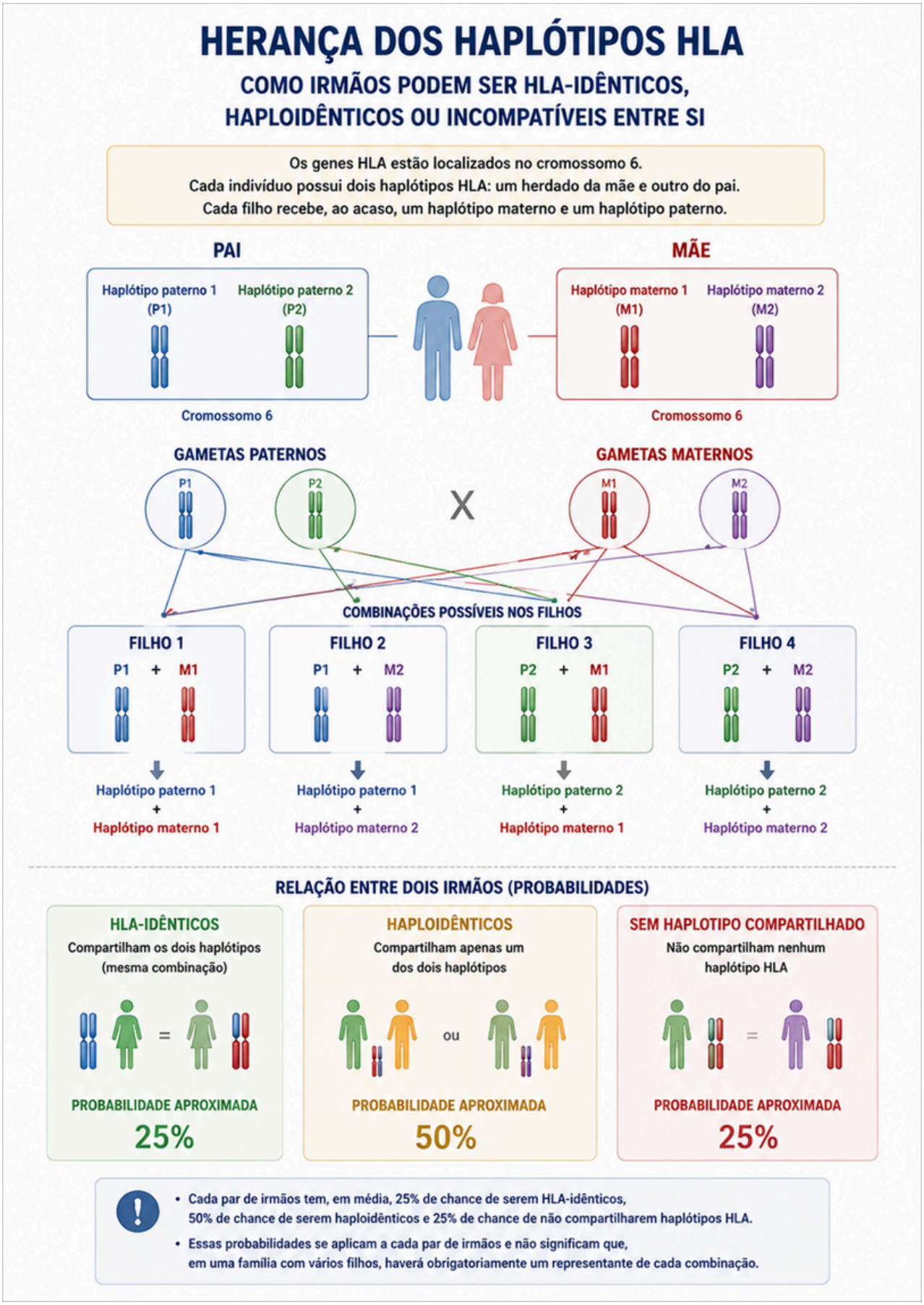


Figura 12. Herança dos haplótipos HLA e probabilidades de compatibilidade entre irmãos.

Capítulo 7 - Sensibilização e anticorpos anti-HLA

A presença de anticorpos anti-HLA no receptor é um dos elementos centrais da avaliação imunológica do transplante. Esses anticorpos podem surgir após exposição prévia a moléculas HLA diferentes das próprias e, quando reconhecem antígenos presentes em um possível doador, passam a ser classificados como anticorpos específicos contra o doador (DSA).

A investigação da sensibilização complementa a tipificação HLA. Enquanto a tipificação identifica quais moléculas HLA estão presentes no indivíduo, a pesquisa de anticorpos determina contra quais especificidades HLA o receptor desenvolveu resposta humoral. A integração dessas informações é fundamental para a avaliação do risco imunológico.

7.1 Sensibilização HLA

Sensibilização HLA é o desenvolvimento de anticorpos contra moléculas HLA alogênicas após contato do sistema imunológico com células ou tecidos de outro indivíduo. A resposta envolve reconhecimento do aloantígeno, ativação de linfócitos T auxiliares e B, diferenciação de plasmócitos e formação de células B de memória.

A sensibilização não significa, isoladamente, que um transplante seja impossível. Sua importância depende das especificidades dos anticorpos presentes, do HLA do doador, da intensidade e das características da resposta humoral e da interpretação conjunta dos demais testes de histocompatibilidade.

7.2 Principais eventos sensibilizantes

Os três eventos clássicos associados à sensibilização HLA são gestações, transfusões de componentes sanguíneos e transplantes anteriores.

Gestação. A gestante pode ser exposta a antígenos HLA de origem paterna expressos pelo feto e desenvolver aloanticorpos. Por esse motivo, múltiplas gestações constituem importante antecedente na história imunológica do candidato ao transplante.

Transfusão. A exposição a leucócitos e plaquetas do doador pode induzir formação de anticorpos anti-HLA. A história transfusional deve ser considerada na interpretação do perfil de sensibilização.

Transplante anterior. O enxerto expressa moléculas HLA do doador e pode induzir resposta humoral contra incompatibilidades HLA. Após perda do enxerto, anticorpos previamente formados podem persistir ou reaparecer em exposições subsequentes.

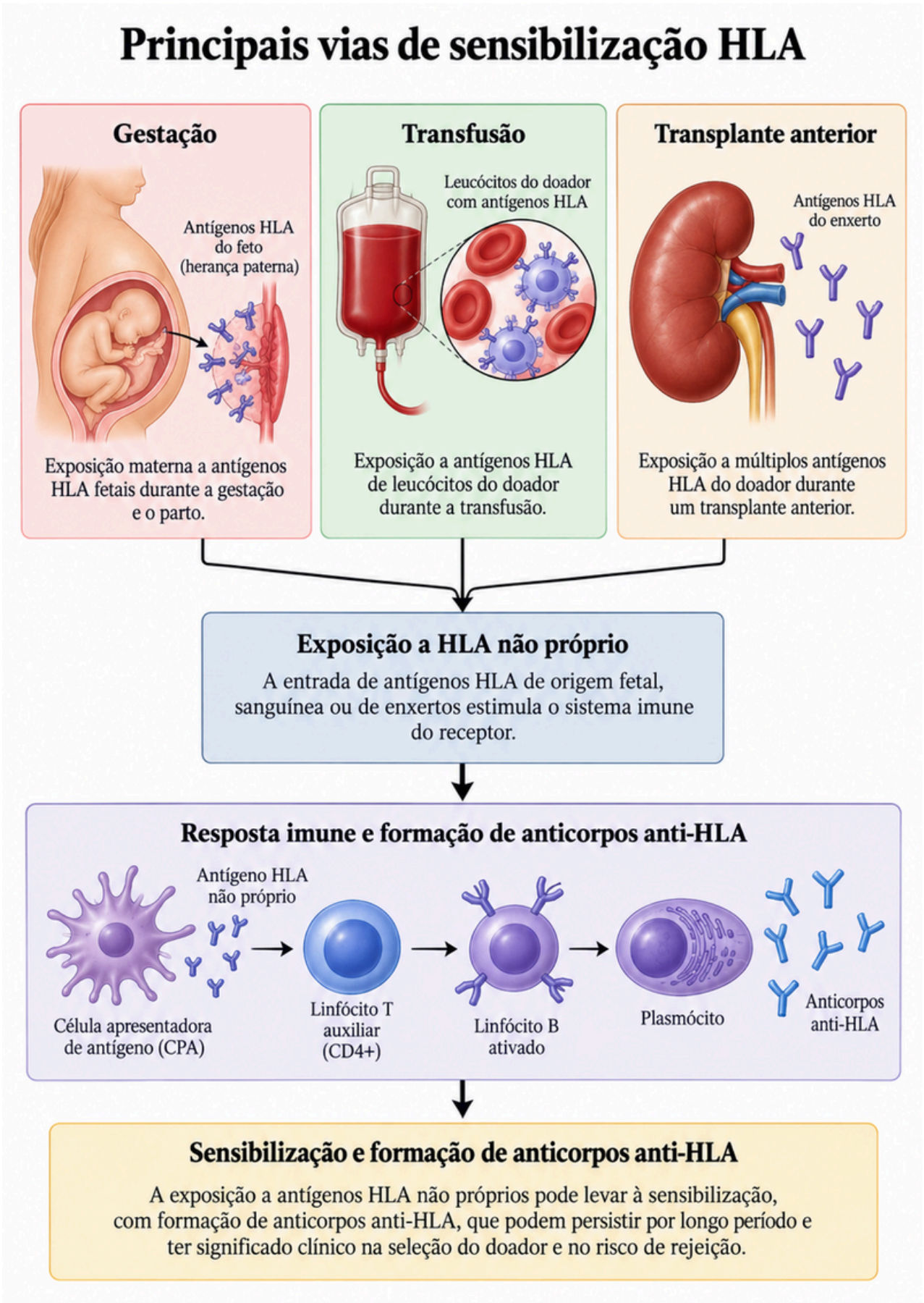


Figura 1. Principais eventos capazes de induzir sensibilização HLA.

7.3 Formação dos anticorpos anti-HLA

Os anticorpos anti-HLA são aloanticorpos dirigidos contra determinantes presentes nas moléculas HLA de outro indivíduo. Podem reconhecer antígenos de classe I, principalmente HLA-A, -B e -C, ou de classe II, como HLA-DR, -DQ e -DP.

Após a exposição ao aloantígeno, linfócitos B específicos podem ser ativados com auxílio de linfócitos T, sofrer diferenciação e produzir imunoglobulinas. A formação de memória imunológica explica por que um paciente previamente sensibilizado pode apresentar resposta rápida após nova exposição a antígenos HLA semelhantes.

7.4 Pesquisa de anticorpos anti-HLA

A pesquisa de anticorpos anti-HLA é realizada no soro do receptor e tem dois objetivos principais: verificar se há sensibilização e definir as especificidades HLA reconhecidas pelos anticorpos. Atualmente, os ensaios de fase sólida baseados em microesferas permitem caracterização muito mais detalhada do repertório de anticorpos.

Neste capítulo, a pesquisa de anticorpos é abordada independentemente da prova cruzada. A prova cruzada CDC, a prova cruzada por citometria de fluxo e a prova cruzada virtual serão discutidas no capítulo seguinte, dedicado à avaliação da compatibilidade imunológica entre receptor e um doador específico.

7.5 Luminex e Single Antigen Beads (SAB)

Nos ensaios com microesferas, moléculas HLA são fixadas a partículas identificáveis por fluorescência. O soro do receptor é incubado com essas microesferas; quando há anticorpo capaz de reconhecer determinado HLA, ocorre ligação à superfície da partícula. Um anticorpo anti-IgG humana marcado permite detectar essa ligação.

No Single Antigen Beads (SAB), cada população de microesferas apresenta uma especificidade HLA definida. Isso permite identificar, em uma mesma amostra, contra quais moléculas HLA o receptor apresenta reatividade. O SAB

é particularmente útil na caracterização de pacientes sensibilizados e na identificação de anticorpos que podem ser específicos contra um possível doador.

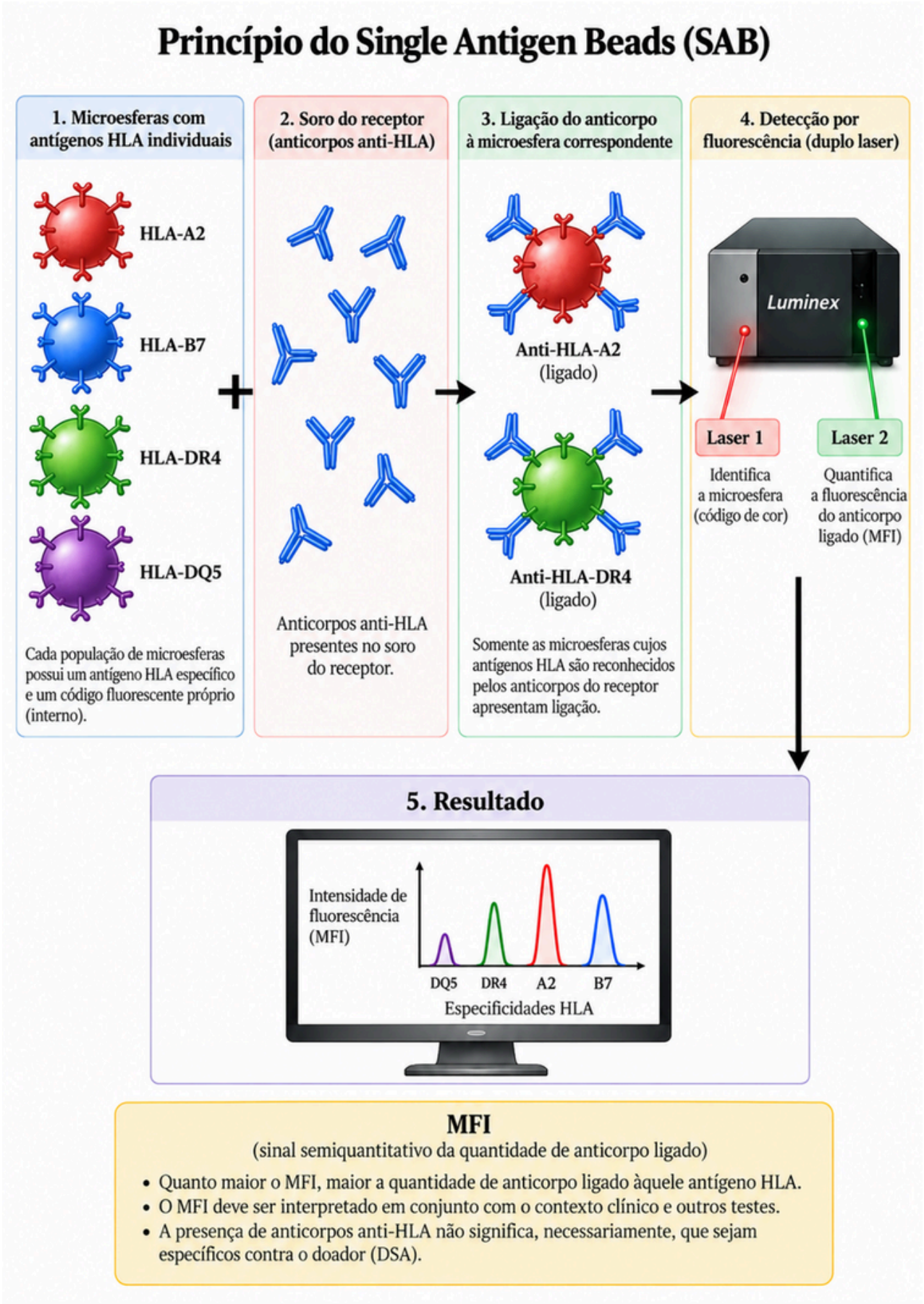


Figura 2. Representação simplificada do princípio do ensaio Single Antigen Beads (SAB).

7.6 MFI: interpretação e limitações

O resultado dos ensaios SAB é frequentemente expresso como intensidade média de fluorescência (Mean Fluorescence Intensity – MFI). Quanto maior a fluorescência detectada, maior é o sinal produzido pela ligação do anticorpo à microesfera.

Entretanto, o MFI deve ser interpretado como uma medida semiquantitativa e não como uma concentração absoluta de anticorpos. Seus valores podem ser influenciados por características do ensaio, densidade antigênica nas microesferas, variação entre lotes, tratamento da amostra e fenômenos de interferência. Por isso, não existe um único valor universal de MFI que, isoladamente, defina a relevância clínica de um anticorpo.

A interpretação deve considerar o padrão de reatividade, a história de sensibilização, resultados anteriores, especificidade do anticorpo e o contexto clínico do transplante.

7.7 PRA e cPRA

O PRA (Panel Reactive Antibody) foi desenvolvido para estimar o grau de sensibilização do receptor pela proporção de um painel de antígenos ou células contra a qual seu soro apresenta reatividade. Valores mais elevados indicam sensibilização mais ampla.

O cPRA (calculated Panel Reactive Antibody) utiliza as especificidades HLA consideradas inaceitáveis para o candidato e a frequência desses antígenos na população de doadores. Assim, estima a proporção de potenciais doadores que provavelmente expressariam um ou mais antígenos contra os quais o receptor está sensibilizado.

É importante distinguir os conceitos: o PRA deriva de reatividade observada em um painel, enquanto o cPRA é um cálculo populacional baseado nas especificidades HLA consideradas inaceitáveis.

7.8 Anticorpos específicos contra o doador (DSA)

Um anticorpo anti-HLA é denominado donor-specific antibody (DSA) quando sua especificidade corresponde a uma molécula HLA presente no doador. Portanto, a identificação de um anticorpo anti-HLA no receptor não significa automaticamente que exista DSA: é necessário comparar o perfil de anticorpos do receptor com a tipificação HLA daquele doador.

Exemplo: se o receptor possui anticorpo anti-HLA-A2 e o doador expressa HLA-A2, esse anticorpo é um DSA para essa combinação doador–receptor. Se o doador não expressa HLA-A2, o mesmo anticorpo permanece relevante para o perfil de sensibilização, mas não é específico contra esse doador.

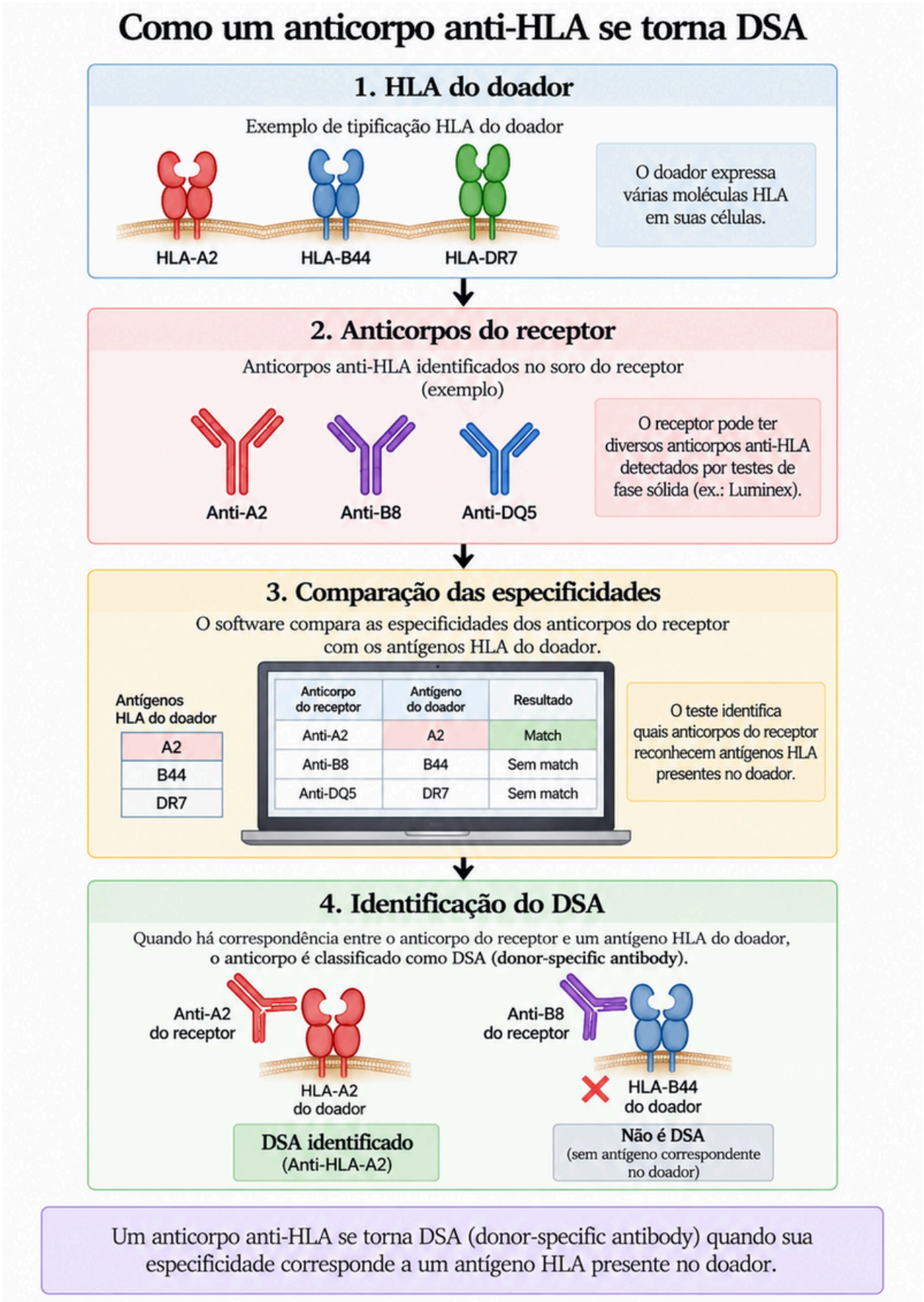


Figura 3. Identificação de DSA pela comparação entre o HLA do doador e as especificidades de anticorpos do receptor.

7.9 DSA pré-formados e DSA de novo

Os DSA podem estar presentes antes do transplante ou surgir posteriormente. Os DSA pré-formados refletem sensibilização anterior e são particularmente importantes na avaliação pré-transplante. Já os DSA de novo (de novo DSA, dnDSA) aparecem após o transplante em resposta a moléculas HLA do enxerto.

A presença de DSA deve ser interpretada no contexto clínico e laboratorial. Nem todo anticorpo detectável produz o mesmo risco, e a avaliação não deve se basear exclusivamente em um valor isolado de MFI.

7.10 Significado clínico e integração dos resultados

A pesquisa de anticorpos anti-HLA permite reconhecer candidatos sensibilizados, definir especificidades potencialmente relevantes, estabelecer antígenos inaceitáveis e identificar DSA quando o HLA do doador é conhecido.

A avaliação moderna do risco imunológico resulta da integração de informações complementares: tipificação HLA do doador e do receptor, perfil de anticorpos anti-HLA, presença ou ausência de DSA e, quando indicado, resultados da prova cruzada.

Conceitos essenciais

- Gestação, transfusão e transplante anterior são os principais eventos sensibilizantes.
- A pesquisa de anticorpos anti-HLA é realizada no soro do receptor e é diferente da tipificação HLA.
- O SAB permite identificar especificidades individuais de anticorpos anti-HLA.
- O MFI é um sinal semiquantitativo e não deve ser interpretado isoladamente como concentração de anticorpo.
- O cPRA estima a proporção de potenciais doadores com antígenos considerados inaceitáveis para o receptor.
- DSA é o anticorpo anti-HLA cuja especificidade corresponde a uma molécula HLA presente no doador.
- CDC, flow crossmatch e prova cruzada virtual pertencem à avaliação da compatibilidade com um doador específico e serão discutidos no Capítulo

Capítulo 8 - Prova cruzada e avaliação da compatibilidade imunológica

A prova cruzada avalia se o receptor apresenta anticorpos capazes de reagir com antígenos presentes nas células de um doador específico. Ela complementa a tipificação HLA e a pesquisa de anticorpos anti-HLA, permitindo estimar com maior precisão o risco imunológico antes do transplante.

Historicamente, a prova cruzada por citotoxicidade dependente de complemento (CDC) foi fundamental para prevenir a rejeição hiperaguda. Posteriormente, a citometria de fluxo aumentou a sensibilidade para detectar anticorpos ligados às células do doador. Com a tipificação molecular e os ensaios Single Antigen Beads (SAB), tornou-se possível realizar também a prova cruzada virtual (VXM), baseada na comparação entre o HLA do doador e as especificidades de anticorpos do receptor.

8.1 Conceito de prova cruzada

Nas provas cruzadas celulares, linfócitos do doador são colocados em contato com o soro do receptor. Se houver anticorpos capazes de reconhecer antígenos presentes nessas células, ocorre ligação à superfície celular. O modo como essa ligação é demonstrada diferencia os principais métodos: no CDC observa-se lise dependente de complemento; no flow crossmatch detecta-se, por fluorescência, IgG do receptor ligada às células do doador.

A prova cruzada virtual é diferente: não há contato físico entre soro e células. O laboratório compara a tipificação HLA do doador com o perfil de anticorpos anti-HLA previamente definido no receptor. Assim, identifica-se se algum anticorpo é específico contra aquele doador, isto é, um DSA.

8.2 Prova cruzada por citotoxicidade dependente de complemento — CDC

Na prova cruzada por CDC, linfócitos do doador são incubados com o soro do receptor. Em seguida, adiciona-se complemento. Quando anticorpos do receptor se ligam às células do doador e ativam eficientemente a via clássica do complemento, ocorre lesão da membrana e morte celular, demonstrada com corantes de viabilidade.

Uma CDC positiva, quando causada por DSA anti-HLA, indica risco imunológico elevado e historicamente se associa à rejeição hiperaguda. Entretanto, o método apresenta sensibilidade menor que a citometria de fluxo e pode sofrer interferências, inclusive por anticorpos que não correspondem a DSA clinicamente relevantes. Por isso, o resultado deve ser interpretado juntamente com a pesquisa de anticorpos e o contexto clínico.

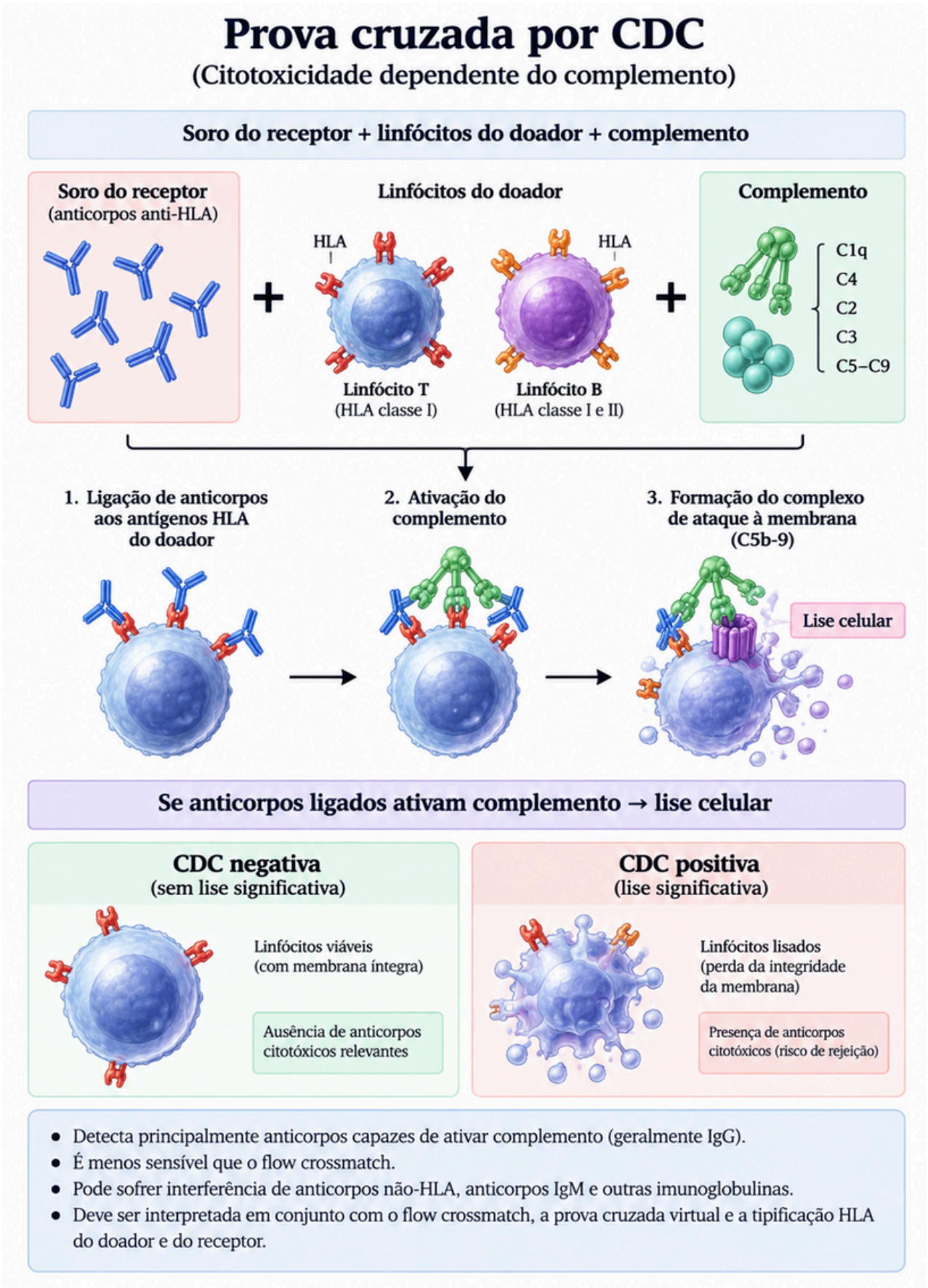


Figura 1. Princípio da prova cruzada por citotoxicidade dependente de complemento (CDC).

8.3 Prova cruzada por citometria de fluxo — Flow crossmatch (FCXM)

O flow crossmatch detecta anticorpos do receptor ligados aos linfócitos do doador sem depender da capacidade de ativar complemento. Após incubação das células com o soro, utiliza-se um anticorpo anti-IgG humana conjugado a fluorocromo. A fluorescência é medida no citômetro e comparada aos controles do ensaio.

Linfócitos T e B são analisados separadamente. Os linfócitos T expressam HLA classe I; os linfócitos B expressam HLA classes I e II. Dessa forma, o padrão de positividade em T e B auxilia a interpretação, embora o FCXM, isoladamente, não determine qual especificidade HLA está sendo reconhecida.

O FCXM é mais sensível que o CDC e pode detectar níveis de anticorpos insuficientes para produzir lise celular. Essa maior sensibilidade exige interpretação criteriosa, pois uma reação positiva pode decorrer de DSA, de anticorpos não-HLA ou de outras interferências. A correlação com SAB, DSA e histórico de sensibilização é essencial.

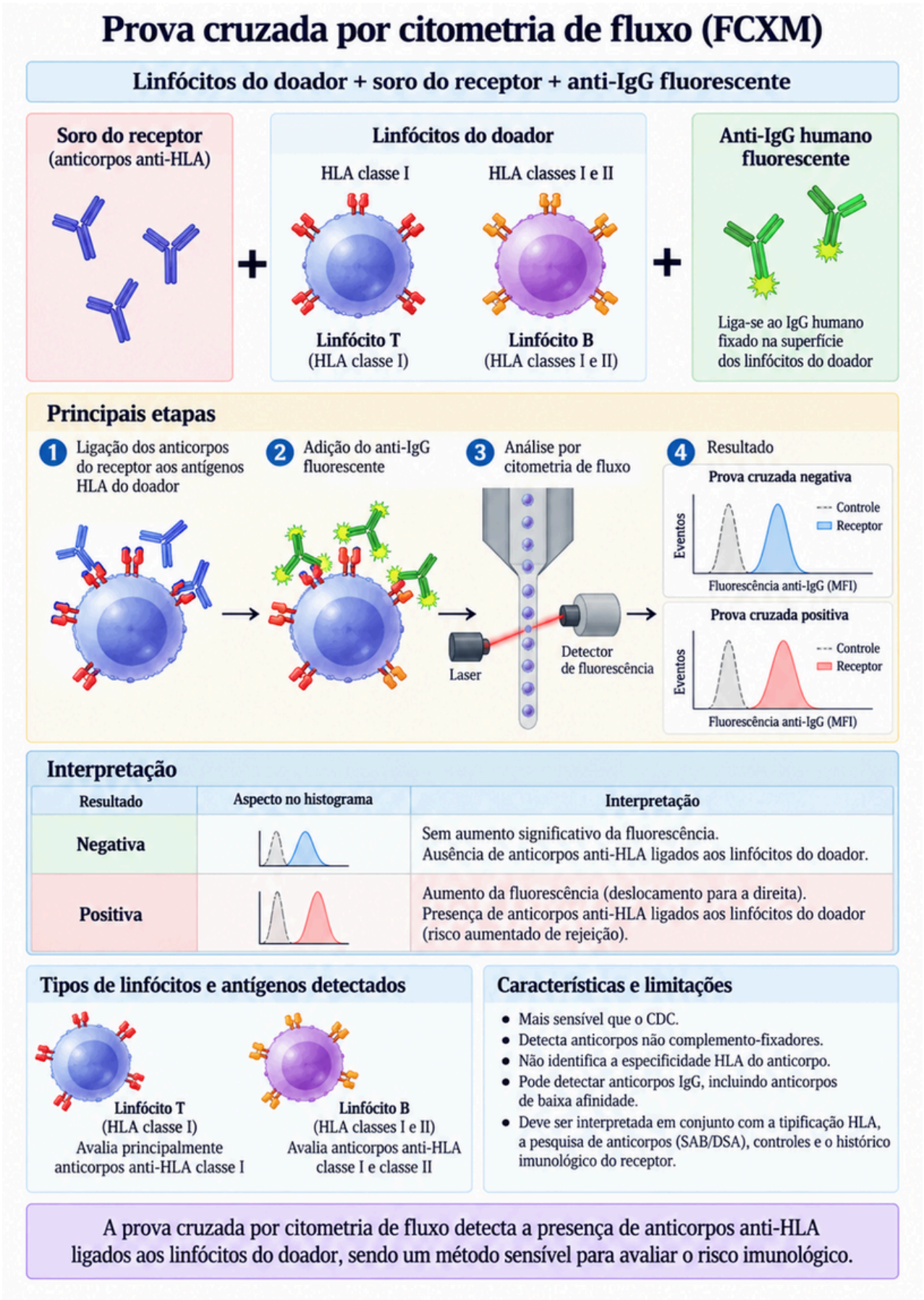


Figura 2. Princípio do flow crossmatch: detecção de IgG do receptor ligada aos linfócitos do doador.

8.4 Prova cruzada virtual — Virtual Crossmatch (VXM)

A prova cruzada virtual não é um novo ensaio laboratorial realizado entre soro e células. Trata-se de uma interpretação integrada de dois conjuntos de dados previamente obtidos: a tipificação HLA do doador e as especificidades de anticorpos anti-HLA do receptor, geralmente definidas por ensaios de fase sólida, especialmente SAB.

Quando um anticorpo do receptor reconhece uma molécula HLA presente no doador, ele é classificado como DSA. A presença, força, padrão e histórico desses DSA são então avaliados segundo critérios validados pelo laboratório e pelo programa de transplante. A VXM pode acelerar a avaliação de ofertas de órgãos, particularmente de doadores falecidos, e contribuir para reduzir atrasos logísticos.

A confiabilidade da VXM depende de informações atuais e completas: amostra recente do receptor quando indicada, histórico de eventos sensibilizantes, tipificação adequada do doador e interpretação criteriosa dos ensaios SAB. Resultados fracos, discordantes ou complexos podem exigir prova cruzada celular.

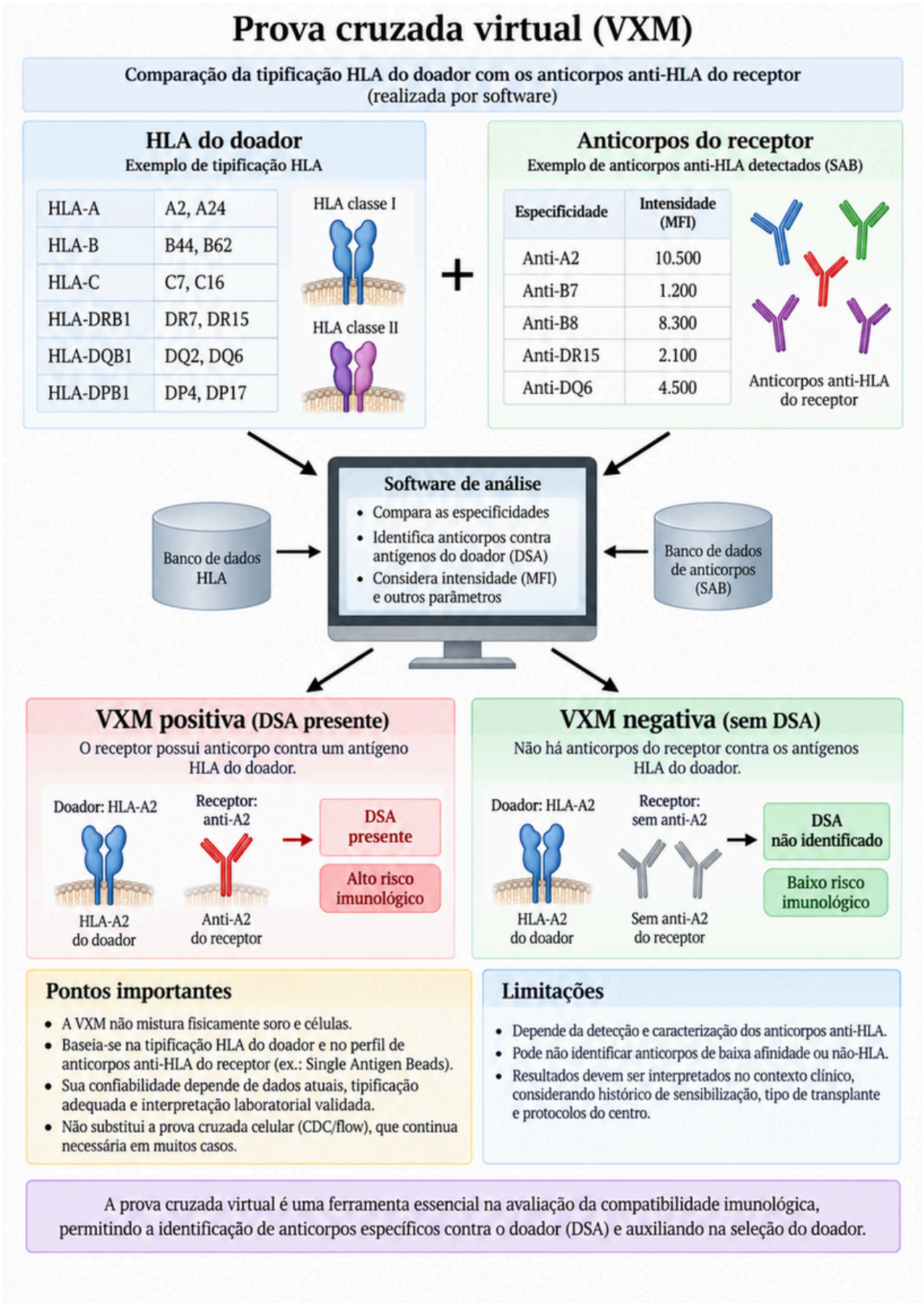


Figura 3. Prova cruzada virtual: comparação entre HLA do doador e anticorpos anti-HLA do receptor.

8.5 Comparação entre CDC, FCXM e VXM

Tabela 1. Características gerais dos principais métodos de prova cruzada.

Método	O que avalia	Vantagem principal	Limitação principal
CDC	Lise de células do doador após ligação de anticorpos e ativação do complemento	Demonstra anticorpos com capacidade citotóxica	Menor sensibilidade; depende de células viáveis e complemento
FCXM	IgG do receptor ligada a linfócitos T e/ou B do doador	Maior sensibilidade que o CDC	Não define sozinho a especificidade HLA; pode apresentar reatividade inespecífica
VXM	Correspondência entre HLA do doador e anticorpos anti-HLA do receptor	Rápida; não necessita misturar soro e células do doador	Depende da qualidade, atualidade e interpretação dos dados HLA/SAB

8.6 Integração dos resultados para decisão do transplante

Nenhum resultado deve ser interpretado isoladamente. A avaliação imunológica moderna integra a tipificação HLA, o histórico de sensibilização, a pesquisa de anticorpos anti-HLA, a presença de DSA, a VXM e, quando indicada, a prova cruzada celular.

Em termos didáticos, resultados concordantemente negativos — ausência de DSA relevante e provas cruzadas celulares negativas, quando realizadas — indicam menor risco imunológico. A presença de DSA ou uma prova cruzada positiva aumenta o risco e exige avaliação individualizada. A decisão de aceitar ou recusar um doador depende do tipo de órgão, urgência, intensidade e características dos anticorpos, histórico do receptor, protocolo do centro e possibilidades terapêuticas.

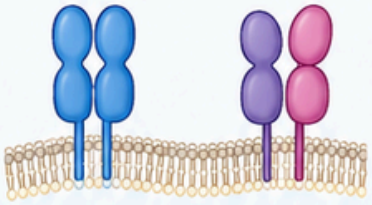
Assim, uma prova cruzada positiva não deve ser apresentada como uma regra universal e isolada de contraindicação. Em determinadas situações, especialmente em pacientes altamente sensibilizados ou em protocolos específicos, o transplante pode ser considerado após estratificação do risco e estratégias de manejo apropriadas.

Integração da compatibilidade imunológica

Avaliação do risco imunológico para seleção do doador

Tipificação HLA do doador
(classe I e classe II)

- HLA-A, -B, -C
- HLA-DR, -DQ, -DP
- Alelos e haplótipos



Anticorpos anti-HLA do receptor
(Single Antigen Beads – SAB)

- Identificação das especificidades
- Intensidade (MFI)
- Anticorpos classe I e classe II
- Definição dos DSA

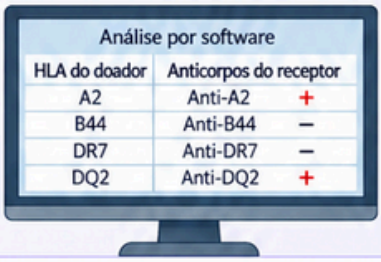


Histórico de sensibilização

- Transfusões
- Gestações
- Transplantes prévios
- Exposição a antígenos HLA
- Tempo de sensibilização



Prova cruzada virtual (VXM)
Comparação entre o HLA do doador e os anticorpos do receptor



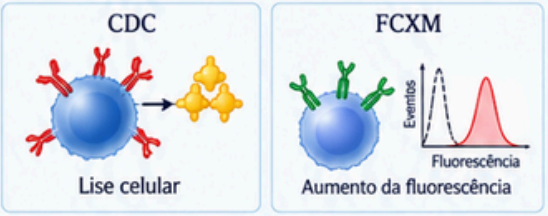
- Identifica anticorpos específicos contra o doador (DSA)
- Considera intensidade (MFI) e risco
- Rápida e não utiliza células do doador

VXM positiva: DSA presente

VXM negativa: sem DSA

Prova cruzada celular
Quando indicada (confirmação funcional)

- Citotoxicidade dependente do complemento (CDC)
- Citometria de fluxo (FCXM)
- Detecta anticorpos ligados às células do doador
- Avalia o risco de rejeição



Interpretação integrada dos resultados
Estimativa do risco imunológico

Tipificação HLA do doador + Anticorpos anti-HLA do receptor (SAB/DSA) + VXM + CDC / FCXM (quando indicados) + Histórico clínico do receptor

Decisão clínica sobre o doador e o transplante

- **Aceitar o doador** (baixo risco imunológico)
- Considerar protocolos de dessensibilização (risco moderado/alto)
- Buscar outro doador (risco inaceitável)

Figura 4. Integração dos principais dados laboratoriais na avaliação da compatibilidade imunológica.

8.7 Resultados discordantes

CDC, FCXM, SAB e VXM avaliam aspectos diferentes da resposta humoral e, portanto, podem apresentar resultados discordantes. Um FCXM positivo com CDC negativo pode refletir anticorpos em níveis abaixo do limiar de lise pelo complemento. Por outro lado, uma prova cruzada celular positiva sem DSA anti-HLA demonstrável exige investigação de reatividade inespecífica, autoanticorpos, anticorpos não-HLA e aspectos técnicos.

Da mesma forma, a presença de DSA no SAB não determina automaticamente que o CDC ou o FCXM serão positivos. A expressão do antígeno nas células, a quantidade e afinidade dos anticorpos, interferências analíticas e outros fatores podem modificar a relação entre os ensaios.

Conceitos essenciais

- CDC, flow crossmatch e VXM são métodos complementares, não equivalentes.
- O CDC demonstra citotoxicidade dependente de complemento e tem menor sensibilidade.
- O FCXM detecta IgG ligada às células do doador e é mais sensível que o CDC.
- A VXM compara a tipificação HLA do doador com as especificidades de anticorpos anti-HLA do receptor; não utiliza contato físico entre soro e células.
- A presença de DSA deve ser interpretada juntamente com sua intensidade, histórico, resultados celulares e contexto clínico.
- A decisão do transplante resulta da integração laboratorial e clínica, e não de um único teste isolado.

Capítulo 9 – Transplantes de órgãos sólidos

Os princípios de tipificação HLA, sensibilização, anticorpos específicos contra o doador (DSA) e prova cruzada foram apresentados nos capítulos anteriores. Neste capítulo, esses conceitos são aplicados aos diferentes transplantes, destacando-se as particularidades imunológicas do rim, coração, fígado, pulmão e córnea.

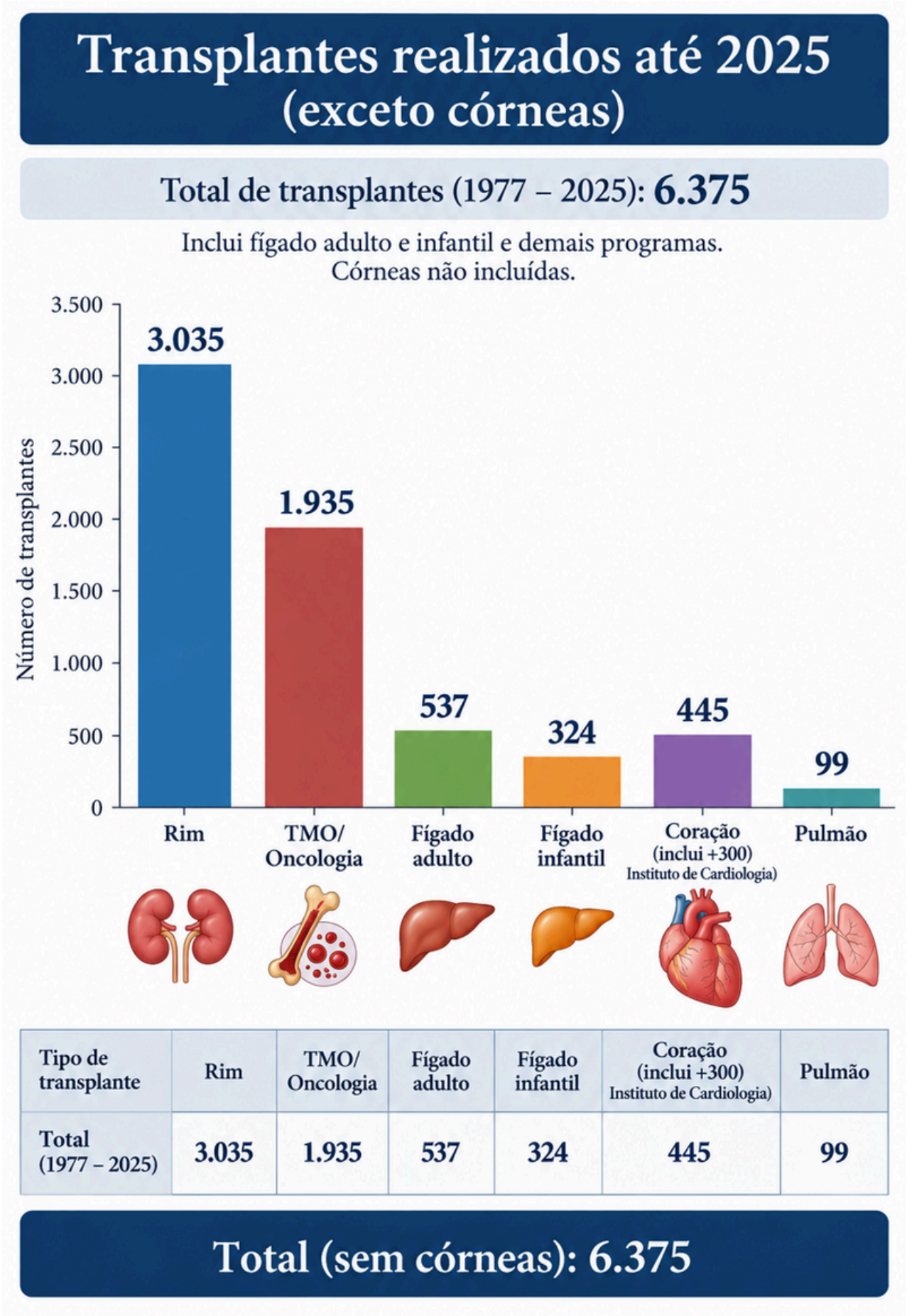


Figura 1. Transplantes de órgão sólidos com histocompatibilidade do HCPA

1.Transplante renal

O transplante renal é um dos melhores modelos para compreender a importância da resposta imunológica contra o enxerto. A compatibilidade HLA, a presença de anticorpos anti-HLA específicos contra o doador e o resultado da prova cruzada influenciam diretamente a seleção do doador e o risco de rejeição.

Importância do HLA

As moléculas HLA constituem os principais aloantígenos reconhecidos pelo sistema imunológico do receptor. No transplante renal, diferenças entre os HLA do doador e do receptor podem desencadear respostas celulares e humorais contra o enxerto.

Historicamente, a compatibilidade nos loci HLA-A, HLA-B e HLA-DR teve papel central na seleção de doadores. Com o desenvolvimento das técnicas moleculares e da pesquisa de anticorpos, outros loci, particularmente HLA-DQ, adquiriram grande importância, especialmente porque anticorpos anti-HLA-DQ podem surgir após o transplante.

Uma maior compatibilidade HLA tende a reduzir a aloimunização e o risco de rejeição e pode contribuir para maior sobrevida do enxerto.

Avaliação imunológica pré-transplante

No transplante renal, a avaliação integra tipificação HLA, grau de sensibilização, pesquisa de anticorpos anti-HLA, identificação de DSA e prova cruzada. A presença de DSA clinicamente relevantes, sobretudo quando associada a crossmatch positivo, pode indicar maior risco de rejeição mediada por anticorpos e deve ser considerada na seleção do doador.

Rejeição do transplante renal

A rejeição pode ocorrer por mecanismos celulares ou humorais.

Na rejeição mediada por células T, os linfócitos T do receptor reconhecem aloantígenos do enxerto e desencadeiam inflamação e lesão do tecido renal.

Na rejeição mediada por anticorpos, anticorpos dirigidos contra antígenos do doador, frequentemente HLA, participam da lesão da microcirculação do enxerto.

A interpretação diagnóstica integra os achados clínicos e laboratoriais, a presença de DSA e as alterações observadas na biópsia renal.

Contribuição do laboratório

O laboratório de imunologia participa de diferentes etapas do transplante renal:

Antes do transplante

- tipificação HLA do receptor e do doador;
- pesquisa e caracterização de anticorpos anti-HLA;
- identificação de DSA;
- avaliação da sensibilização do receptor;
- realização da prova cruzada.

Após o transplante

- acompanhamento de anticorpos anti-HLA;
- identificação de DSA de novo;
- auxílio na investigação de rejeição mediada por anticorpos;
- integração dos resultados imunológicos com os dados clínicos e anatomopatológicos.

Assim, no transplante renal, o laboratório acompanha todo o processo, desde a avaliação imunológica do receptor e a seleção do doador até a investigação de possíveis episódios de rejeição após o transplante.

Conceito essencial

No transplante renal, HLA, anticorpos anti-HLA, DSA e prova cruzada constituem elementos fundamentais da avaliação imunológica. A integração dessas informações permite estimar o risco imunológico antes do transplante e auxilia no diagnóstico e acompanhamento da rejeição após o procedimento.

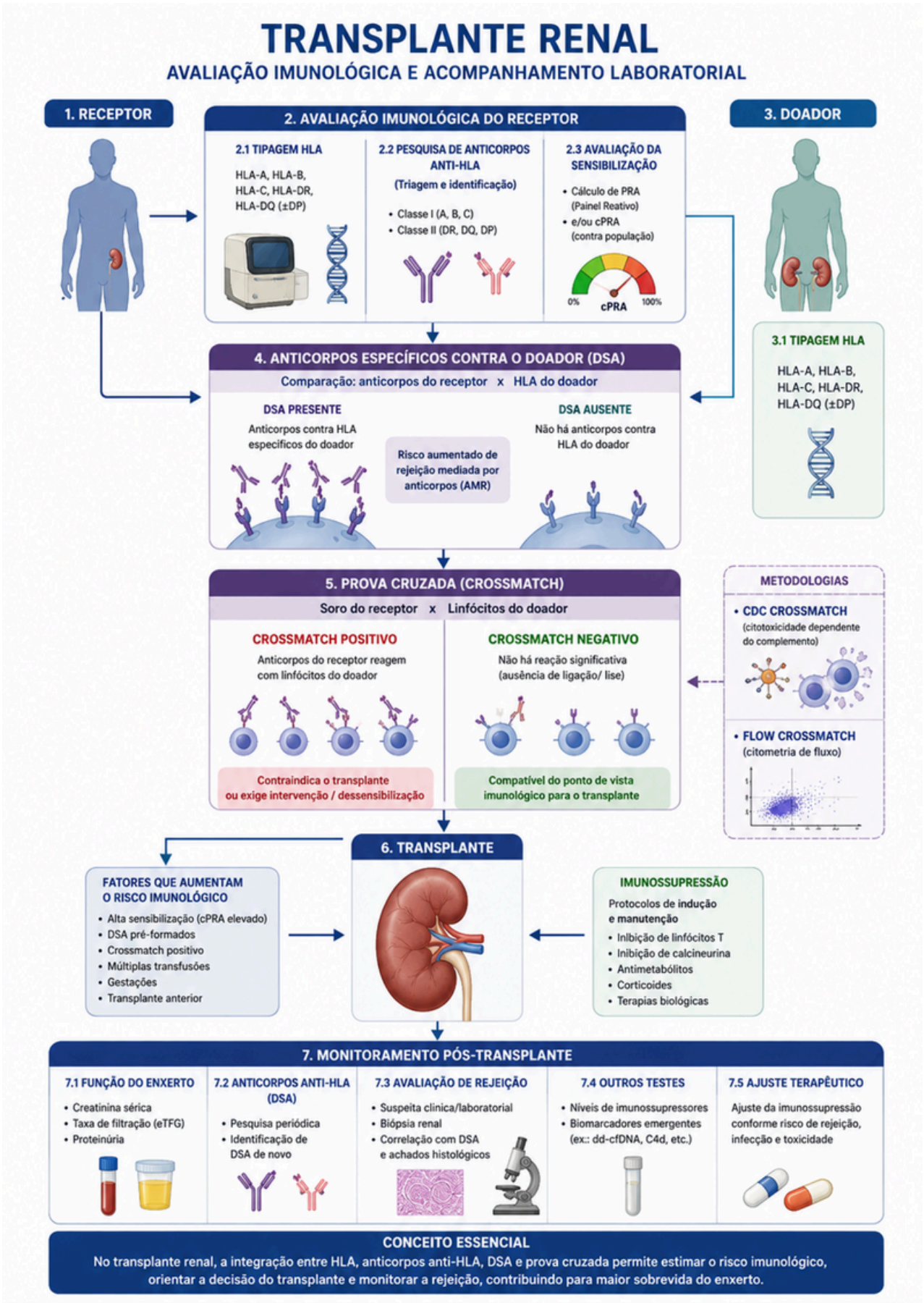


Figura 2. Avaliação imunológica para transplante renal.

2. Transplante cardíaco

O transplante cardíaco é o tratamento definitivo para pacientes selecionados com insuficiência cardíaca avançada. Sob o ponto de vista imunológico, a avaliação pré-transplante procura identificar anticorpos anti-HLA e DSA, evitando combinações doador–receptor associadas a elevado risco de rejeição. Após o transplante, o acompanhamento deve considerar tanto a rejeição mediada por células T quanto a rejeição mediada por anticorpos.

Importância do HLA

As diferenças HLA entre doador e receptor constituem importantes estímulos para o reconhecimento do enxerto pelo sistema imunológico.

Entretanto, diferentemente do transplante renal, a necessidade de realizar o transplante rapidamente e o tempo limitado de isquemia do coração dificultam a seleção do doador com base em uma compatibilidade HLA extensa.

Assim, a compatibilidade HLA é desejável, mas não constitui habitualmente o principal critério para a escolha do doador cardíaco. A avaliação dos anticorpos anti-HLA do receptor assume grande importância na determinação do risco imunológico.

Avaliação imunológica pré-transplante

A pesquisa de anticorpos anti-HLA e a identificação de DSA são particularmente importantes nos candidatos sensibilizados, inclusive após transfusões, gestações, transplantes prévios ou uso de dispositivos de assistência ventricular.

- Devido à urgência e ao curto tempo de isquemia do coração, nem sempre é possível aguardar uma prova cruzada física. Por isso, o crossmatch virtual tem especial importância: compara os anticorpos anti-HLA previamente identificados no receptor com a tipagem HLA do potencial doador, permitindo estimar antecipadamente o risco imunológico.

Rejeição do transplante cardíaco

Duas formas principais de rejeição merecem destaque.

Rejeição mediada por células T

Os linfócitos T do receptor reconhecem aloantígenos do doador e infiltram o miocárdio, produzindo inflamação e lesão dos cardiomiócitos.

A biópsia endomiocárdica permanece uma ferramenta fundamental para o diagnóstico e classificação dessa forma de rejeição.

Rejeição mediada por anticorpos

Na rejeição mediada por anticorpos, os anticorpos do receptor reconhecem principalmente antígenos presentes no endotélio vascular do enxerto.

A ligação dos anticorpos pode promover:

DSA → ligação ao endotélio → ativação do complemento e células efetoras → inflamação da microcirculação → disfunção do enxerto

O diagnóstico resulta da integração dos achados clínicos, histopatológicos, imunopatológicos e da pesquisa de DSA.

Vasculopatia do enxerto cardíaco

Uma complicação particularmente importante a longo prazo é a vasculopatia do aloenxerto cardíaco, caracterizada por proliferação intimal progressiva e difusa das artérias coronárias do coração transplantado.

Sua patogênese é multifatorial, mas mecanismos imunológicos celulares e humorais contribuem para lesão endotelial crônica.

A vasculopatia pode comprometer progressivamente a perfusão do miocárdio e constitui importante causa de disfunção tardia do enxerto.

Contribuição do laboratório

Antes do transplante:

- tipificação HLA;
- pesquisa de anticorpos anti-HLA;
- determinação do grau de sensibilização;
- identificação de DSA;
- definição dos antígenos inaceitáveis;
- crossmatch virtual;
- crossmatch físico quando indicado e possível.

Após o transplante:

- monitoramento de anticorpos anti-HLA;
- pesquisa de DSA persistentes ou de novo;
- correlação dos DSA com suspeita de rejeição;
- integração dos resultados imunológicos com a biópsia endomiocárdica e a função do enxerto.

Conceito essencial

No transplante cardíaco, a compatibilidade HLA tem importância, mas geralmente não determina isoladamente a escolha do doador. A identificação de anticorpos anti-HLA e DSA e o uso do crossmatch virtual são particularmente importantes devido ao curto tempo disponível para a realização do transplante.

Após o procedimento, devem ser consideradas tanto a rejeição mediada por células T quanto a rejeição mediada por anticorpos, além da vasculopatia crônica do enxerto.



Figura 3. Equipe do Primeiro Transplante Cardíaco do Rio Grande do Sul. Na foto sentados, os cirurgiões Paulo Prates, Ivo Nesralla, Fernando Lucchese, Renato Kalil e o imunologista Luiz Jobim

3. Transplante hepático

O transplante hepático apresenta características imunológicas particulares quando comparado aos transplantes renal e cardíaco. O fígado possui

relativa tolerogenicidade imunológica e, de modo geral, apresenta menor dependência da compatibilidade HLA para a seleção do doador. Apesar disso, respostas celulares e humorais podem provocar rejeição e comprometer o enxerto.

Avaliação imunológica pré-transplante

A compatibilidade ABO tem importância na seleção do doador, enquanto a compatibilidade HLA, embora possa influenciar alguns desfechos, geralmente não constitui o principal critério para a alocação do fígado.

A pesquisa de anticorpos anti-HLA e de anticorpos específicos contra o doador (DSA) pode fornecer informações sobre o risco imunológico, especialmente em receptores sensibilizados.

Uma particularidade importante é que, diferentemente do transplante renal, a presença isolada de DSA ou uma prova cruzada positiva não representa necessariamente contraindicação ao transplante hepático.

Esse comportamento tem sido relacionado à grande massa do órgão, à sua capacidade de absorver parte dos anticorpos circulantes e às propriedades imunorreguladoras do fígado.

Rejeição mediada por células T

Na rejeição celular, os linfócitos T do receptor reconhecem aloantígenos do doador e desencadeiam resposta inflamatória no enxerto.

A rejeição celular aguda apresenta caracteristicamente:

inflamação portal → lesão dos ductos biliares → endotelite

A biópsia hepática ocupa posição central no diagnóstico da rejeição.

As alterações das enzimas hepáticas não são específicas e devem ser diferenciadas de outras causas de disfunção do enxerto, como infecções, toxicidade medicamentosa e complicações biliares ou vasculares.

Rejeição mediada por anticorpos

A rejeição mediada por anticorpos (AMR) é menos frequente no fígado do que nos transplantes renal e cardíaco, mas pode ocorrer.

Os DSA, particularmente anticorpos contra HLA classe II, podem participar da lesão endotelial e microvascular e da ativação do complemento.

Quando existe suspeita de AMR, a investigação pode integrar:
DSA + alterações histológicas compatíveis + C4d + função do enxerto

Esses achados devem sempre ser interpretados em conjunto.

Rejeição crônica

A rejeição crônica pode produzir perda progressiva dos ductos biliares (ductopenia) e alterações vasculares, levando à deterioração progressiva da função do enxerto.

Embora menos frequente com os atuais esquemas de imunossupressão, permanece uma possível causa de perda tardia do fígado transplantado.

Particularidade imunológica do fígado

O fígado recebe continuamente grande quantidade de antígenos provenientes do intestino através da circulação portal. Por isso, seu sistema imunológico está adaptado para evitar respostas excessivas contra antígenos inofensivos.

Participam desse ambiente imunorregulador:

- células de Kupffer;
- células dendríticas hepáticas;
- células endoteliais sinusoidais;
- outras populações celulares com funções reguladoras.

Essa característica ajuda a explicar a maior tendência à tolerância imunológica do fígado quando comparado a outros órgãos sólidos.

Em alguns receptores cuidadosamente selecionados pode ocorrer tolerância operacional, situação excepcional em que a função do enxerto é mantida mesmo após retirada controlada da imunossupressão. Isso não significa que a imunossupressão possa ser suspensa rotineiramente.

Contribuição do laboratório

No transplante hepático, a contribuição laboratorial inclui:

- tipificação ABO e HLA;
- pesquisa de anticorpos anti-HLA e DSA quando indicada;
- prova cruzada em situações selecionadas;
- avaliação bioquímica da função hepática;
- investigação de DSA e C4d quando houver suspeita de AMR;
- integração dos achados laboratoriais com a biópsia hepática.

Conceito essencial

O transplante hepático distingue-se dos transplantes renal e cardíaco pela menor dependência da compatibilidade HLA e pela relativa tolerogenicidade

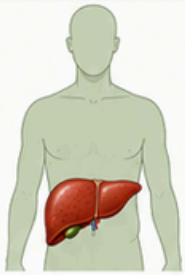
do fígado. DSA e crossmatch positivo apresentam significado diferente daquele observado no transplante renal e não constituem, isoladamente, contraindicação obrigatória ao procedimento.

Na investigação da rejeição, a biópsia hepática ocupa posição central, devendo ser interpretada em conjunto com os dados clínicos, bioquímicos e, quando indicado, com DSA e C4d.

TRANSPLANTE HEPÁTICO

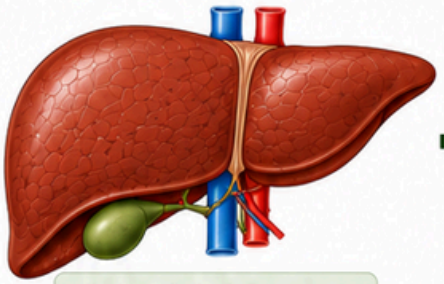
Aspectos imunológicos e principais características

DOADOR



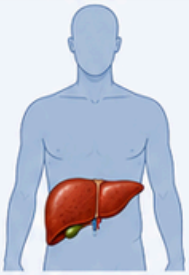
Fígado proveniente de doador falecido ou doador vivo

TRANSPLANTE DO FÍGADO



Implante do fígado no receptor com reconexão vascular e biliar

RECEPTOR

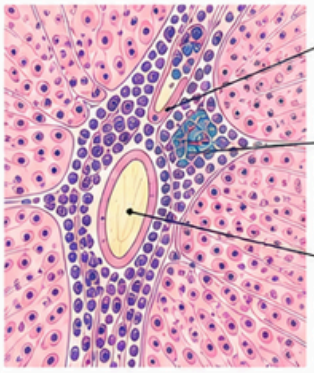


Fígado transplantado no receptor

AVALIAÇÃO IMUNOLÓGICA PRÉ-TRANSPLANTE

- **ABO** — Compatibilidade ABO é fundamental (doação compatível ou estratégias especiais em situações selecionadas).
- **HLA** — HLA tem menor peso na seleção do doador quando comparado ao rim e ao coração.
- Anticorpos anti-HLA e DSA podem estar presentes.
- Prova cruzada positiva ou presença de DSA não são, isoladamente, contraindicação ao transplante hepático.
- Fígado apresenta maior tolerogenicidade e grande capacidade de depuração de anticorpos.

REJEIÇÃO MEDIADA POR CÉLULAS T



Inflamação portal
infiltrado inflamatório no espaço porta

Lesão dos ductos biliares
dano e degeneração do epitélio dos ductos

Endotelite
inflamação e lesão das células endoteliais das vênulas porta

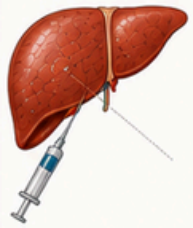
A biópsia hepática é essencial para o diagnóstico e classificação da rejeição.

REJEIÇÃO MEDIADA POR ANTICORPOS (AMR)

DSA (anti-HLA doador) → Ligação ao endotélio sinusoidal → Ativação do complemento → Recrutamento de células inflamatórias → **Lesão da microcirculação hepática → disfunção do enxerto**

Investigação: DSA, C4d e achados da biópsia hepática + função do enxerto.

BIÓPSIA HEPÁTICA



Método central para investigação de rejeição e outras causas de disfunção do enxerto.

Avalia padrão de lesão:

- rejeição celular
- rejeição mediada por anticorpos
- rejeição crônica (ductopenia)
- outras causas não imunológicas

TOLEROGENICIDADE DO FÍGADO

O fígado recebe continuamente antígenos do intestino pela circulação portal e possui ambiente imunorregulador.



Célula de Kupffer | Célula dendrítica hepática | Célula endotelial sinusoidal

Essa tolerogenicidade explica a maior tendência à tolerância imunológica. Em casos selecionados pode ocorrer tolerância operacional, mantendo a função do enxerto mesmo sem imunossupressão (situação excepcional).

CONTRIBUIÇÃO DO LABORATÓRIO



Tipagem ABO e HLA | Pesquisa de anticorpos anti-HLA e DSA | Prova cruzada (quando indicada) | Avaliação bioquímica da função hepática | DSA e C4d quando suspeita de AMR | Integração com biópsia hepática e dados clínicos

CONCEITO ESSENCIAL

No transplante hepático, a compatibilidade HLA tem menor peso para a seleção do doador e DSA/crossmatch positivo não são, isoladamente, contraindicações. A biópsia hepática é fundamental para o diagnóstico da rejeição celular e de outras causas de disfunção do enxerto. O fígado apresenta maior tolerogenicidade imunológica entre os órgãos sólidos.

Figura 4. Transplante hepático: aspectos imunológicos

4. Transplante pulmonar

O transplante pulmonar apresenta particularidades imunológicas importantes. O pulmão transplantado permanece continuamente exposto ao ambiente externo através das vias respiratórias e possui extensa superfície vascular e epitelial, fatores que contribuem para a ocorrência de respostas inflamatórias e imunológicas contra o enxerto.

A rejeição pode ser mediada por células T ou por anticorpos, e a disfunção crônica do enxerto constitui uma das principais limitações para a sobrevida pulmonar a longo prazo

Avaliação imunológica pré-transplante

Assim como nos demais transplantes de órgãos sólidos, são importantes:

- tipificação HLA;
- pesquisa de anticorpos anti-HLA;
- avaliação do grau de sensibilização;
- identificação de anticorpos específicos contra o doador (DSA);
- prova cruzada física ou virtual, conforme a situação clínica e o protocolo do serviço.

A compatibilidade HLA é desejável, mas a seleção do doador também depende de fatores clínicos e da necessidade de realizar o transplante em tempo adequado.

A presença de DSA pré-formados, particularmente quando em níveis clinicamente relevantes, pode aumentar o risco de rejeição mediada por anticorpos e deve ser considerada na avaliação do risco imunológico.

Rejeição mediada por células T

Na rejeição celular aguda, linfócitos T do receptor reconhecem aloantígenos do doador e infiltram o enxerto pulmonar.

Histologicamente, a rejeição celular caracteriza-se principalmente por infiltrados inflamatórios perivasculares, podendo também ocorrer comprometimento das pequenas vias aéreas.

A biópsia pulmonar transbrônquica possui papel importante na investigação da rejeição.

Rejeição mediada por anticorpos

Na rejeição mediada por anticorpos (AMR), DSA podem reconhecer moléculas HLA presentes no endotélio vascular pulmonar, desencadeando lesão da microcirculação.

De maneira simplificada:
DSA → ligação ao endotélio → mecanismos efetores/complemento → lesão microvascular → disfunção do enxerto

O diagnóstico da AMR resulta da integração entre:
disfunção do enxerto + DSA + alterações histopatológicas compatíveis ± evidências de ativação do complemento

Nenhum desses elementos deve ser interpretado isoladamente.

Disfunção crônica do enxerto pulmonar

Uma das particularidades mais importantes do transplante pulmonar é a disfunção crônica do aloenxerto pulmonar — CLAD (Chronic Lung Allograft Dysfunction).

A CLAD representa deterioração persistente da função pulmonar do enxerto e pode apresentar diferentes fenótipos.

O mais conhecido é a síndrome da bronquiolite obliterante — BOS (Bronchiolitis Obliterans Syndrome), caracterizada funcionalmente por obstrução progressiva ao fluxo aéreo e associada à obliteração das pequenas vias aéreas.

Outro fenótipo é a síndrome restritiva do aloenxerto — RAS (Restrictive Allograft Syndrome), caracterizada por padrão restritivo e alterações fibróticas.

Mecanismos imunológicos e não imunológicos podem participar do desenvolvimento da CLAD.

Monitoramento do enxerto

O acompanhamento após o transplante integra:

- avaliação clínica;
- provas de função pulmonar, especialmente VEF1;
- métodos de imagem;
- pesquisa de anticorpos anti-HLA e DSA;
- broncoscopia;
- biópsia transbrônquica quando indicada;
- investigação de infecções.

A distinção entre rejeição e infecção é particularmente importante no pulmão transplantado, pois ambas podem produzir deterioração clínica e funcional do enxerto.

Contribuição do laboratório

O laboratório participa por meio da:

- tipificação HLA;
- pesquisa e caracterização de anticorpos anti-HLA;
- identificação de DSA;
- avaliação da sensibilização;
- prova cruzada física ou virtual;
- monitoramento de DSA após o transplante;
- investigação microbiológica das infecções;
- integração dos achados imunológicos com a função pulmonar e a biópsia.

Conceito essencial

No transplante pulmonar, HLA, DSA e prova cruzada são importantes para a avaliação do risco imunológico, enquanto a biópsia transbrônquica auxilia no diagnóstico da rejeição.

Uma característica fundamental é a possibilidade de disfunção crônica do aloenxerto pulmonar (CLAD), particularmente sob as formas BOS e RAS. Além disso, a exposição contínua do pulmão ao ambiente torna essencial diferenciar rejeição de infecção durante o acompanhamento do receptor.

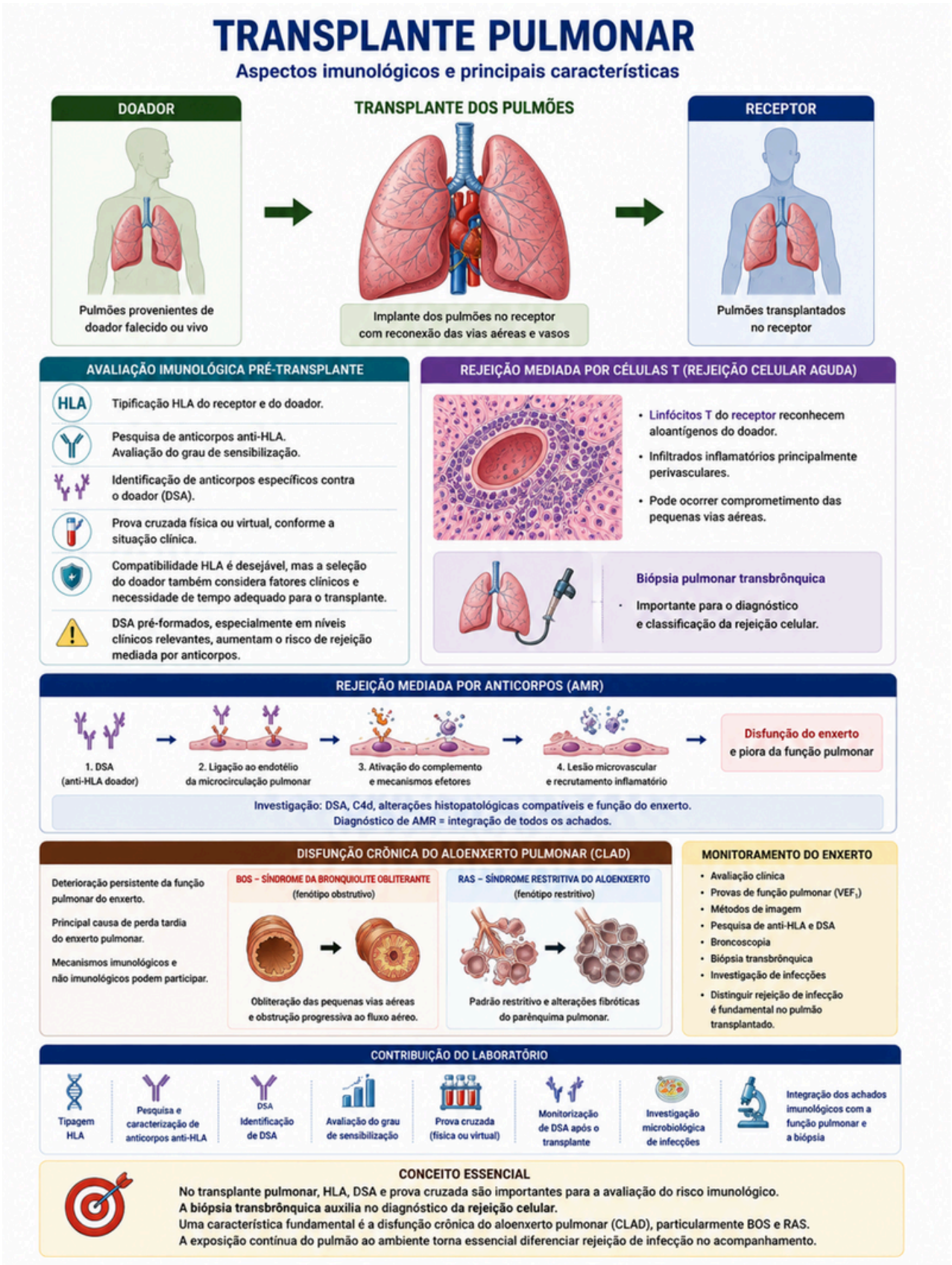


Figura 5. Transplante pulmonar.

5. Transplante de córnea

O transplante de córnea apresenta características imunológicas muito diferentes das observadas nos transplantes de órgãos sólidos vascularizados. A córnea normal é avascular e possui mecanismos locais que reduzem a intensidade da resposta imunológica, constituindo um tecido com relativo privilégio imunológico.

Por esse motivo, na maioria dos transplantes de córnea de baixo risco, não são necessárias compatibilidade HLA nem prova cruzada entre doador e receptor.

Privilégio imunológico da córnea

Diversos fatores contribuem para a menor imunogenicidade da córnea:

- ausência de vasos sanguíneos na córnea normal;
- relativa ausência de vasos linfáticos;
- menor acesso de células e anticorpos circulantes ao enxerto;
- características imunorreguladoras do microambiente ocular;
- mecanismos locais capazes de limitar respostas inflamatórias.

Essas características ajudam a explicar a elevada taxa de sucesso dos transplantes realizados em córneas não inflamadas e não vascularizadas.

Importância do HLA e da prova cruzada

Diferentemente do transplante renal, a tipagem HLA e a prova cruzada não fazem parte da avaliação rotineira da maioria dos transplantes de córnea. Entretanto, a situação pode ser diferente nos transplantes considerados de alto risco, particularmente quando existe:

- vascularização da córnea;
- inflamação ocular importante;
- transplantes prévios com rejeição;
- outras condições que comprometem o privilégio imunológico ocular.

Nessas situações, o risco de rejeição aumenta significativamente.

Rejeição do enxerto

A rejeição corneana ocorre predominantemente por mecanismos mediados por células T.

Quando a córnea se torna vascularizada, células apresentadoras de antígenos podem alcançar os linfonodos regionais e favorecer a ativação de linfócitos T contra antígenos do doador.

As células efetoras retornam ao olho e podem produzir inflamação e lesão do enxerto.

Dependendo da camada transplantada, a rejeição pode comprometer diferentes estruturas. A rejeição endotelial é particularmente importante porque as células endoteliais corneanas possuem capacidade proliferativa muito limitada.

A perda significativa dessas células pode provocar edema e perda da transparência da córnea.

Anticorpos e DSA

Ao contrário dos transplantes renal, cardíaco e pulmonar, os anticorpos anti-HLA e DSA não possuem papel rotineiro equivalente na avaliação do transplante de córnea.

A rejeição é predominantemente celular, embora mecanismos humorais possam participar em determinadas situações, especialmente em enxertos de maior risco.

Diagnóstico e acompanhamento

O diagnóstico da rejeição é principalmente clínico e oftalmológico.
Podem ocorrer:

- redução da transparência da córnea;
- edema;
- inflamação;
- precipitados endoteliais;
- perda progressiva da função do enxerto.

Diferentemente dos transplantes renal, cardíaco, hepático e pulmonar, a biópsia não constitui método rotineiro para o diagnóstico da rejeição corneana.

Contribuição do laboratório

Nos transplantes corneanos de rotina, a participação do laboratório de histocompatibilidade é limitada.

A principal contribuição laboratorial está relacionada à:

- avaliação microbiológica do tecido doador e do meio de preservação, conforme o protocolo do banco de olhos;
- investigação de infecções quando indicada;
- avaliação imunológica em situações especiais ou transplantes de alto risco.

Conceito essencial

A córnea constitui um tecido com relativo privilégio imunológico. Na maioria dos transplantes de baixo risco, HLA, DSA e prova cruzada não apresentam o mesmo papel central observado nos transplantes de órgãos sólidos vascularizados.

A perda da avascularidade, especialmente pela neovascularização da córnea, reduz esse privilégio imunológico e aumenta o risco de rejeição.

A rejeição é predominantemente mediada por células T, sendo a lesão do endotélio corneano particularmente importante por poder levar a edema e perda da transparência do enxerto.

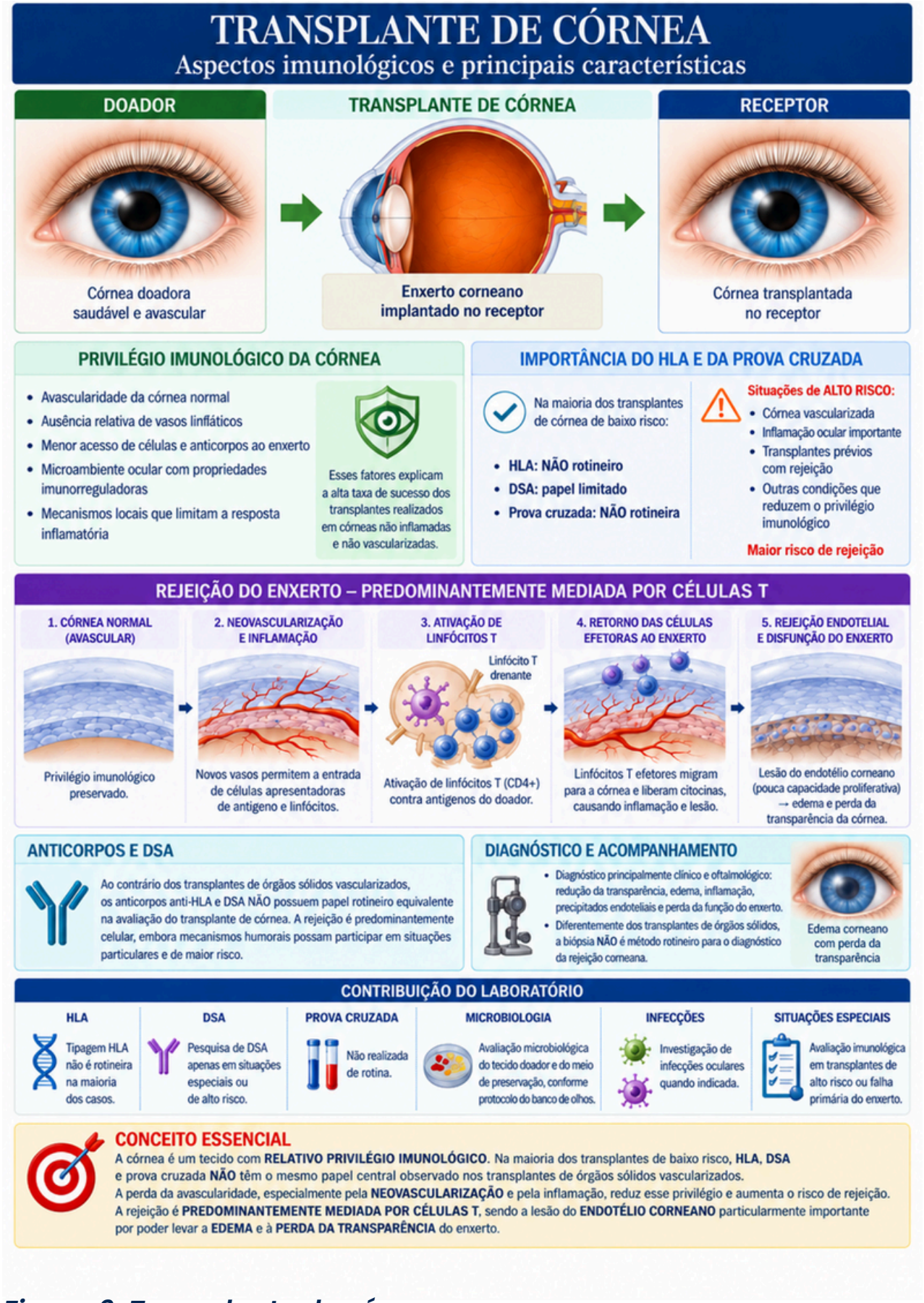


Figura 6. Transplante de córnea

Capítulo 10 - Rejeição aos Transplantes

10.1 Rejeição hiperaguda

Introdução

A rejeição hiperaguda é a manifestação mais fulminante da resposta imune contra um órgão transplantado. Desenvolve-se em minutos a poucas horas após a reperfusão do enxerto e resulta da presença de anticorpos circulantes pré-formados no receptor, dirigidos contra antígenos presentes no endotélio vascular do doador.

Antes da introdução dos testes de compatibilidade imunológica, representava uma das principais causas de perda imediata do enxerto. Atualmente, tornou-se um evento raro devido ao uso rotineiro da compatibilidade ABO, da tipagem HLA, da pesquisa de anticorpos anti-HLA e do crossmatch pré-transplante.

Bases imunológicas

A rejeição hiperaguda é mediada por anticorpos pré-formados capazes de reconhecer antígenos do endotélio do doador e ativar rapidamente o complemento.

Os anticorpos responsáveis são principalmente:

- IgG anti-HLA classe I;
- anticorpos naturais anti-A e anti-B;
- ocasionalmente anticorpos dirigidos contra antígenos endoteliais não-HLA.

Esses anticorpos podem resultar de sensibilização prévia por transfusões, gestações ou transplantes anteriores, conforme discutido no capítulo sobre sensibilização e anticorpos anti-HLA.

Sequência fisiopatológica

Após a reperfusão do órgão transplantado:

1. Os anticorpos ligam-se ao endotélio vascular do enxerto.
2. Ocorre ativação imediata da via clássica do complemento.
3. São produzidos C3a e C5a, promovendo intensa resposta inflamatória.
4. Forma-se o complexo de ataque à membrana (C5b-9), causando lesão direta das células endoteliais.
5. O endotélio passa a expressar fator tecidual e moléculas pró-coagulantes.
6. Há ativação plaquetária e da cascata da coagulação.
7. Desenvolvem-se trombos disseminados na microcirculação.
8. O fluxo sanguíneo é interrompido.
9. O enxerto sofre isquemia maciça e necrose.

Todo esse processo pode ocorrer em menos de uma hora.

Papel do complemento

A ativação do complemento é o evento central da rejeição hiperaguda.

Seus principais efeitos incluem:

- lise das células endoteliais;
- recrutamento de neutrófilos;
- ativação de macrófagos;
- aumento da permeabilidade vascular;
- ativação da coagulação;
- trombose difusa.

A deposição de C4d nos capilares representa uma evidência da ativação da via clássica do complemento e constitui importante marcador diagnóstico.

Alterações histopatológicas

A biópsia demonstra:

- trombose difusa de arteríolas e capilares;
- necrose fibrinoide vascular;
- edema intersticial intenso;
- hemorragia;
- infiltrado neutrofílico;
- necrose isquêmica do parênquima;
- deposição de IgG, IgM e C4d nas paredes vasculares.

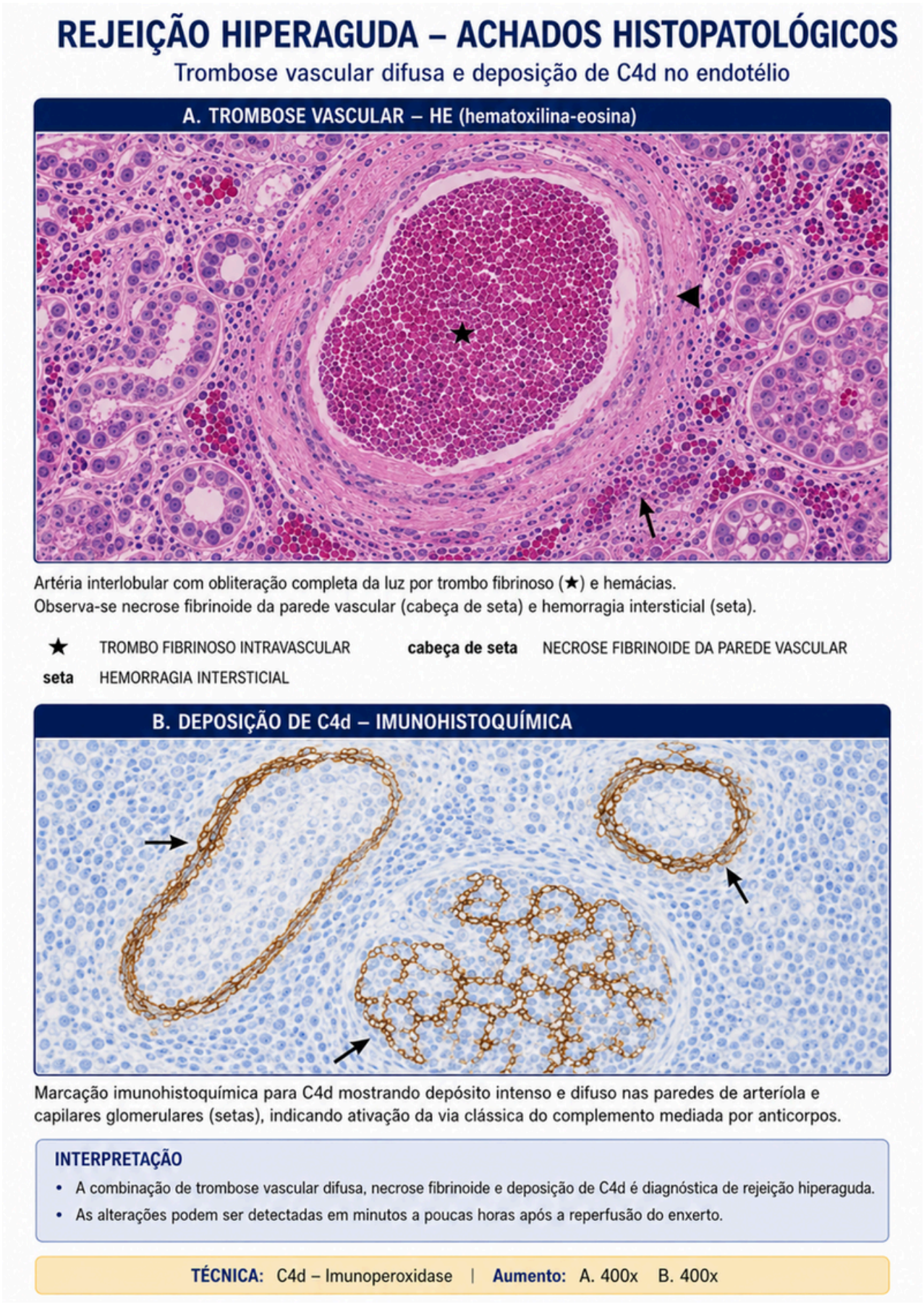


Figura 1. Rejeição Hiperaguda

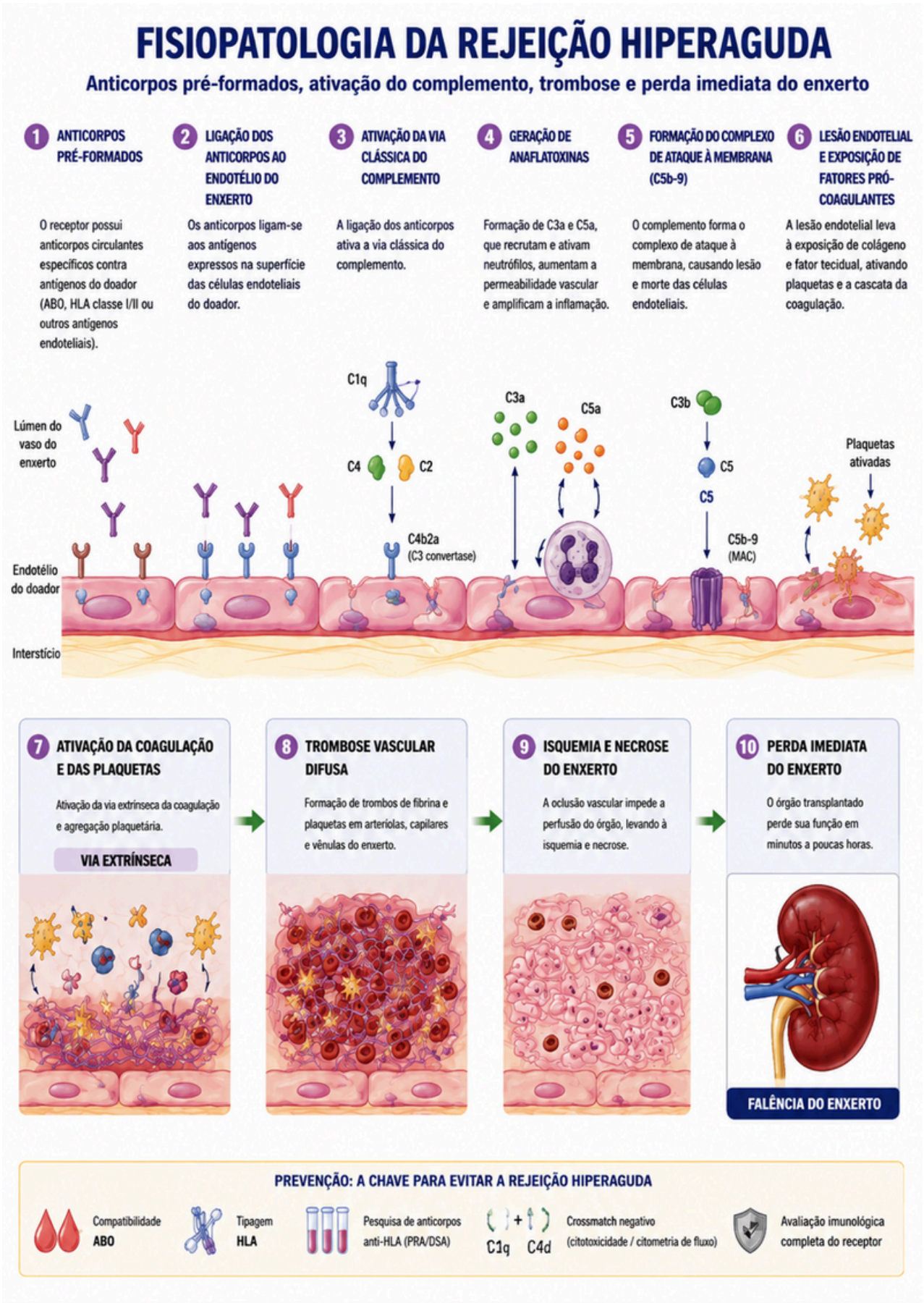


Figura 2. Fisiopatologia da rejeição hiperaguda

Manifestações clínicas

As manifestações variam conforme o órgão transplantado, mas incluem:

Rim

- ausência imediata de diurese;
- enxerto endurecido e cianótico;
- aumento rápido da creatinina.

Coração

- falência imediata da contratilidade;
- choque cardiogênico.

Fígado

- ausência de função hepática;
- hemorragia;
- instabilidade hemodinâmica.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na combinação de:

- evolução clínica extremamente precoce;
- demonstração de anticorpos específicos contra o doador (DSA);
- biópsia do enxerto;
- imunohistoquímica para C4d;
- testes imunológicos pré-transplante.

Prevenção

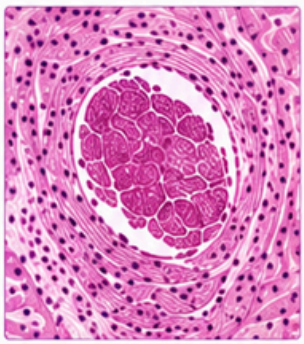
A rejeição hiperaguda tornou-se rara porque a avaliação imunológica pré-transplante permite reconhecer incompatibilidades e anticorpos clinicamente relevantes.

A prevenção integra compatibilidade ABO, tipificação HLA, pesquisa de anticorpos/DSA e prova cruzada, métodos apresentados nos capítulos anteriores.

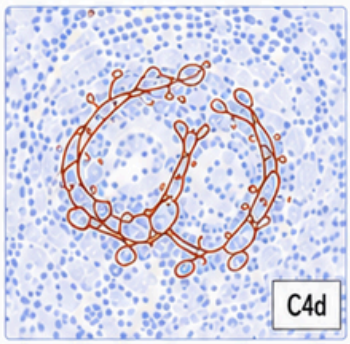
COMPARAÇÃO ENTRE OS PRINCIPAIS TIPOS DE REJEIÇÃO DE TRANSPLANTES

Parte 1 – Características imunológicas, clínicas e histopatológicas (1/2)

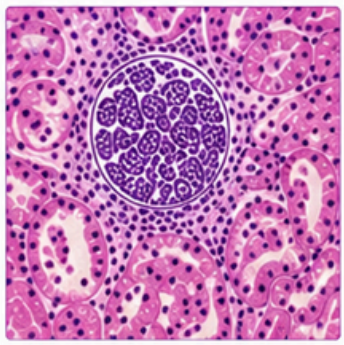
CARACTERÍSTICAS	REJEIÇÃO HIPERAGUDA	REJEIÇÃO MEDIADA POR ANTICORPOS (ACR) AGUDA	REJEIÇÃO CELULAR AGUDA (MEDIADA POR LINFÓCITOS T)
TEMPO DE INÍCIO	Minutos a poucas horas (mediatamente após a reperfusão do enxerto)	Dias a semanas (pode ocorrer mais precocemente se houver anticorpos pré-formados)	Dias a meses (geralmente 1ª semana a 6 meses, podendo ocorrer mais tardiamente)
PRINCIPAIS MEDIADORES IMUNOLÓGICOS	Anticorpos pré-formados IgG (anti-ABO, anti-HLA classe I, antiendoteliais, outros)	Anticorpos do tipo IgG (anti-HLA classe I e II, antiendoteliais) Podem ser pré-formados ou produzidos após o transplante (de novo)	Linfócitos T do receptor (CD4+ Th1, CD8+ citotóxicos) Reconhecem antígenos do doador via moléculas HLA
PAPEL DO COMPLEMENTO	Ativação intensa da via clássica (essencial). Deposição de C4d intensa.	Ativação variável: presente na maioria dos casos. Deposição de C4d nas árvores vasculares.	Geralmente não é o mecanismo principal. Pode haver ativação secundária.
ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS	• Trombose difusa de arteríolas e capilares • Necrose fibrinoide vascular • Hemorragia e edema intensos • Infiltrado neutrofílico • Deposição difusa de IgG, IgM e C4d nas paredes vasculares	• Lesão de endotélio e capilares (capilarite) • Duplicação da membrana basal • Fibrinoide e trombose focal • C4d positivo em capilares peritubulares e glomerulares • Infiltrado de mononucleares e neutrófilos	• Infiltrado intersticial de linfócitos T • Tubulite (linf.): linfócitos no epitélio tubular • Endotelite (vasos): linfócitos infiltrando o endotélio • Lesão de parênquima variável • C4d geralmente negativo



Trombose difusa de arteríola com necrose fibrinoide e hemorragia intersticial (HE).



Depósito intenso de C4d em capilares glomerulares (imunohistoquímica).



Infiltrado linfocitário intersticial com tubulite (HE).

ABO: sistema ABO sanguíneo | HLA: antígeno leucocitário humano | C4d: fragmento de clivagem do C4 do complemento

Figura 3. Diversos tipos de rejeição I



Figura 4. Diversos tipos de rejeição II

Correlação clínica

Uma paciente com múltiplas gestações apresenta anticorpos anti-HLA detectados no painel imunológico. Recebe um rim de doador com antígenos correspondentes sem identificação prévia dos anticorpos específicos. Após a reperfusão, o enxerto torna-se rapidamente cianótico e não inicia diurese. A biópsia evidencia trombose vascular difusa e deposição de C4d, confirmando rejeição hiperaguda.

Conceitos essenciais

- A rejeição hiperaguda ocorre em minutos a poucas horas após a reperfusão do enxerto.
- Resulta da presença de anticorpos pré-formados contra antígenos ABO, HLA ou outros antígenos endoteliais.
- A ativação da via clássica do complemento desencadeia lesão endotelial, inflamação e trombose.
- A deposição de C4d constitui importante marcador da ativação do complemento.
- O enxerto sofre isquemia e necrose irreversíveis, geralmente exigindo sua remoção.
- A prevenção depende de compatibilidade ABO, tipagem HLA, PRA, pesquisa de DSA e crossmatch negativo antes do transplante.

10.2 Rejeição mediada por anticorpos (AMR)

Introdução

A rejeição mediada por anticorpos (AMR) resulta da interação entre anticorpos específicos contra antígenos do doador **(Donor-Specific Antibodies – DSA)** e o endotélio vascular do enxerto. Diferentemente da rejeição hiperaguda, que ocorre imediatamente após o transplante devido à presença de anticorpos pré-formados, a AMR geralmente se desenvolve dias, semanas ou meses após o transplante, podendo também manifestar-se tardiamente.

A ligação dos DSA às moléculas HLA presentes no endotélio desencadeia ativação do complemento, inflamação da microcirculação e lesão vascular progressiva, comprometendo a função do enxerto.

Bases imunológicas

Os anticorpos envolvidos são, principalmente:

- IgG anti-HLA classe I;
- IgG anti-HLA classe II;
- anticorpos contra antígenos não-HLA (menos frequentes).

Os DSA podem ser:

- pré-existentes;
- produzidos de novo após o transplante.

Formação dos DSA

A formação de DSA envolve cooperação entre células apresentadoras de antígeno, linfócitos T auxiliares, linfócitos B e plasmócitos. A caracterização laboratorial desses anticorpos foi apresentada no capítulo anterior.

Após ativação, ocorre produção contínua de anticorpos dirigidos contra moléculas HLA do enxerto.

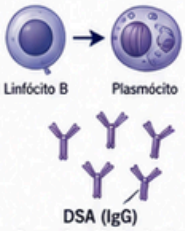
Mecanismo fisiopatológico

FISIOPATOLOGIA DA REJEIÇÃO MEDIADA POR ANTICORPOS (AMR)

DSA → ligação ao HLA do endotélio → ativação do complemento → deposição de C4d → capilarite/glomerulite → inflamação da microcirculação → lesão vascular → fibrose → perda do enxerto

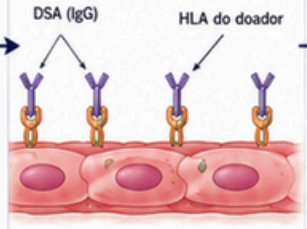
1. DSA (anticorpos específicos contra o doador)

Linfócitos B do receptor, com ajuda de linfócitos T, diferenciam-se em plasmócitos que produzem anticorpos IgG específicos contra antígenos HLA do doador (DSA).



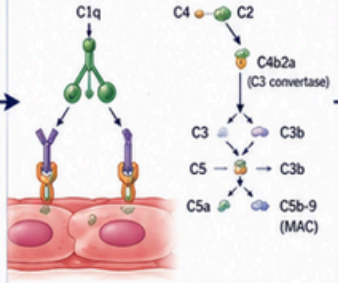
2. LIGAÇÃO DOS DSA AO HLA DO ENDOTÉLIO

Os DSA ligam-se às moléculas HLA do doador presentes na superfície das células endoteliais dos vasos do enxerto.



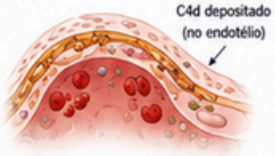
3. ATIVAÇÃO DA VIA CLÁSSICA DO COMPLEMENTO

A ligação dos DSA ativa a via clássica do complemento.



4. DEPOSIÇÃO DE C4d

A clivagem do C4 leva à deposição de C4d na parede dos capilares peritubulares, marcador da ativação do complemento mediada por anticorpos.

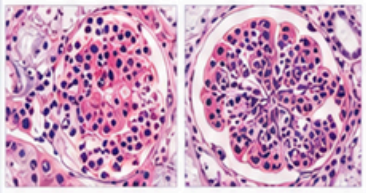


DETECÇÃO DE C4d
- Imunofluorescência
- Imuno-histoquímica

5. CAPILARITE E GLOMERULITE

Ativação endotelial e recrutamento de células inflamatórias causam inflamação dos capilares peritubulares e glomerulares.

Capilarite peritubular | Glomerulite

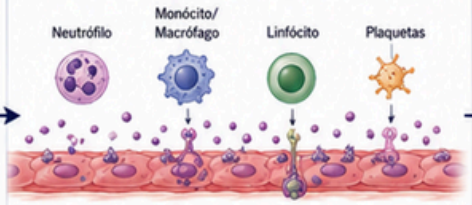


Infiltrado de neutrófilos e mononucleares no capilar peritubular

Infiltrado inflamatório de mononucleares e neutrófilos no glomérulo

6. INFLAMAÇÃO DA MICROCIRCULAÇÃO

Citocinas, quimiocinas e mediadores inflamatórios amplificam a resposta, aumentam a permeabilidade vascular e promovem disfunção endotelial.

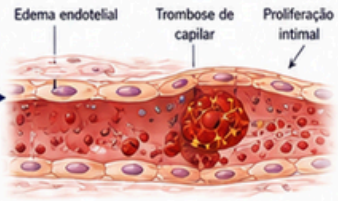


MEDIADORES INFLAMATÓRIOS
- TNF-α, IL-1β, IL-6
- Quimiocinas (MCP-1, IL-8)
- Moléculas de adesão (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina)

EFEITOS
- Ativação e lesão endotelial
- Aumento da permeabilidade
- Ativação da coagulação
- Recrutamento celular

7. LESÃO VASCULAR

Lesão endotelial, edema, trombose de capilares e hipertrofia da íntima levam à redução da perfusão do enxerto.

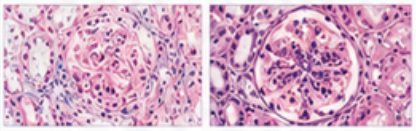


CONSEQUÊNCIAS
- Isquemia da microcirculação
- Necrose focal do parênquima
- Redução da função do enxerto

8. FIBROSE E REMODELAMENTO

A lesão vascular crônica evolui para fibrose intersticial e glomeruloesclerose.

Fibrose intersticial | Glomeruloesclerose



CARACTERÍSTICAS
- Fibrose intersticial e atrofia tubular
- Glomeruloesclerose
- Perda de capilares peritubulares

9. PERDA DO ENXERTO

A progressão da fibrose e da esclerose vascular culmina em falência funcional do órgão transplantado.



MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
- Aumento da creatinina
- Proteinúria
- Hipertensão
- Redução progressiva da função do enxerto
- Necessidade de diálise ou retransplante

RESUMO DA SEQUÊNCIA FISIOPATOLÓGICA

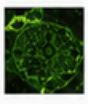
DSA
↓
Ligação ao HLA do endotélio
↓
Ativação do complemento
↓
Deposição de C4d
↓
Capilarite / Glomerulite
↓
Inflamação da microcirculação
↓
Lesão vascular
↓
Fibrose e remodelamento
↓
Perda do enxerto

CORRELAÇÃO COM OS TESTES LABORATORIAIS

DSA (Donor-Specific Antibodies)
- Pesquisa por ensaios de fase sólida (Luminex®)
- Detecta DSA pré-existentes ou de novo
- Intensidade expressa por MFI

Crossmatch (compatibilidade)
- Citotoxicidade dependente do complemento (CDC)
- Citometria de fluxo
- Positivo indica risco elevado de AMR

C4d (marcador de ativação do complemento)



- Imunofluorescência ou imunohistoquímica
- Deposição em capilares peritubulares = forte evidência de AMR

Biópsia do enxerto (padrão-ouro)



- Avaliação de capilarite, glomerulite, infiltrado inflamatório e C4d
- Classificação de Banff

Outros exames



- Função do enxerto (creatinina, proteinúria)
- Exclusão de outras causas de disfunção (rejeição celular, toxicidade, infecção)

A rejeição mediada por anticorpos pode ocorrer precocemente ou tardiamente após o transplante e é uma causa importante de disfunção tardia e perda do enxerto.

Figura 5. Fisiopatologia da rejeição mediada por anticorpos

Papel do endotélio

O endotélio constitui o principal alvo dos anticorpos.

Após sua ativação ocorre:
- expressão de ICAM-1;
- expressão de VCAM-1;
- produção de quimiocinas;
- ativação da coagulação;
- recrutamento de neutrófilos;
- recrutamento de monócitos;
- aumento da permeabilidade vascular.

Papel do complemento

A ativação da via clássica produz:
- C3a;
- C5a;
- complexo de ataque à membrana (C5b-9).

O principal marcador histológico é:
Deposição de C4d nos capilares peritubulares.

Embora nem toda AMR seja C4d positiva, sua presença representa forte evidência de ativação do complemento mediada por anticorpos.

Alterações histopatológicas

Os principais achados incluem:
- capilarite peritubular;
- glomerulite;
- edema endotelial;
- infiltrado de neutrófilos;
- deposição de C4d;
- duplicação da membrana basal (formas crônicas).

Segundo a Classificação de Banff, o diagnóstico integra:
- evidência histológica de lesão;
- evidência de interação anticorpo-endotélio (C4d ou alterações moleculares);
- presença de DSA circulantes.

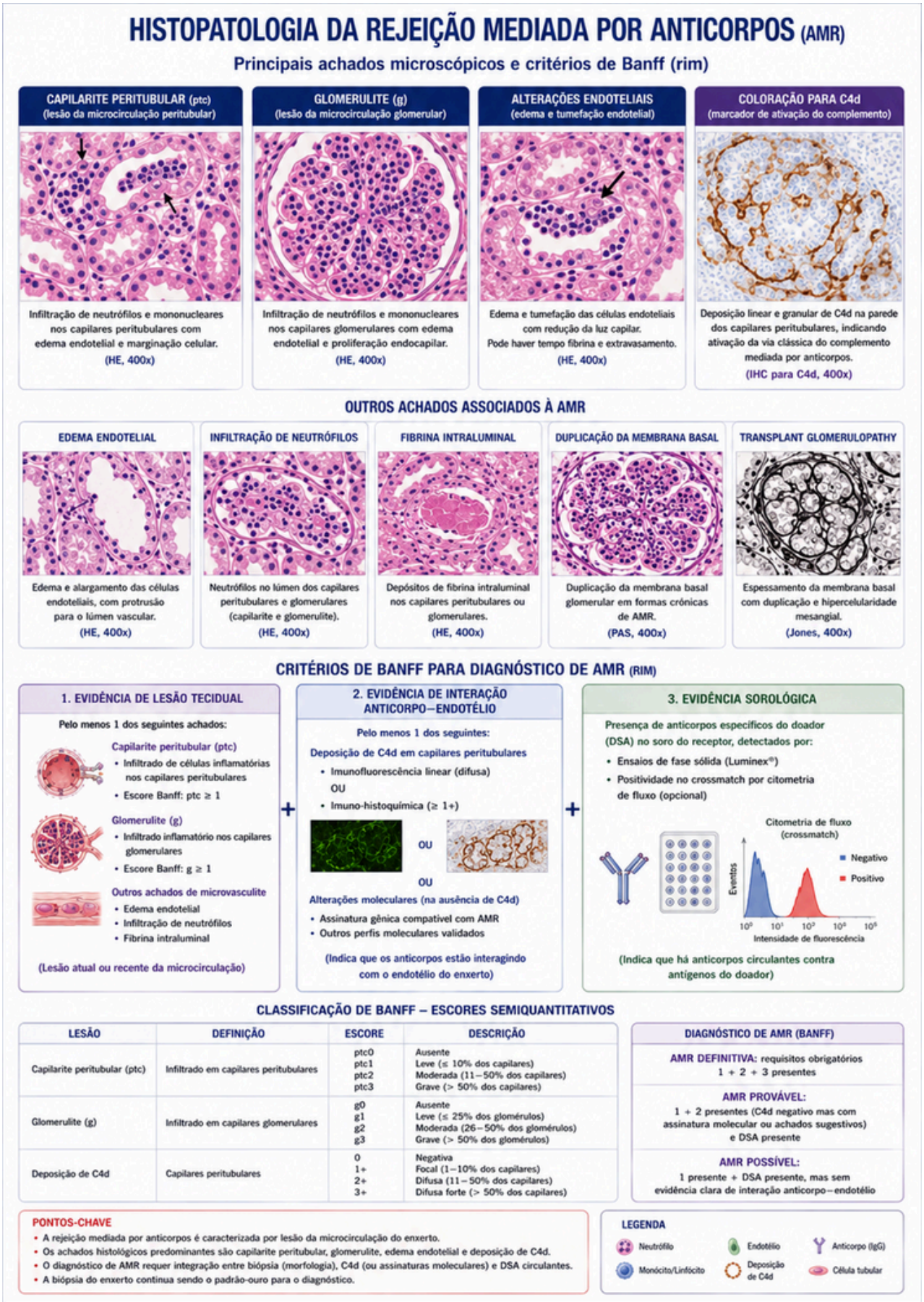


Figura 6. Histopatologia da rejeição por anticorpos

Diagnóstico laboratorial

A pesquisa de DSA por ensaios de fase sólida (Luminex®) deve ser integrada aos achados histológicos e à avaliação da interação anticorpo-endotélio.

Quando pertinente, a prova cruzada celular pode ser realizada por CDC ou citometria de fluxo; seus princípios e interpretação foram discutidos no capítulo de prova cruzada.

Biópsia

A biópsia do enxerto permanece central para a confirmação diagnóstica e para a aplicação dos critérios histológicos de Banff.

O C4d pode ser pesquisado por imunofluorescência ou imunohistoquímica e deve ser interpretado em conjunto com os demais critérios diagnósticos.

Principais manifestações clínicas

Rim

- aumento progressivo da creatinina;
- proteinúria;
- hipertensão;
- redução da TFG.

Coração

- deterioração progressiva da função ventricular.

Pulmão

- queda da função pulmonar.

Fígado

alterações progressivas das enzimas hepáticas.

Tratamento

O tratamento procura remover ou neutralizar os anticorpos e reduzir sua produção.

As principais estratégias incluem:

- plasmaférese;
- imunoglobulina intravenosa (IVIG);
- rituximabe;
- bortezomibe;
- inibidores do complemento (eculizumabe, em casos selecionados);
- otimização da imunossupressão.

Correlação clínica

Um paciente submetido a transplante renal apresenta aumento progressivo da creatinina três meses após o transplante. A pesquisa por Luminex identifica DSA anti-HLA-B45 antes mesmo da elevação da creatinina; outros anticorpos detectados não correspondem aos antígenos do doador e, portanto, não são DSA. A biópsia demonstra glomerulite, capilarite peritubular e deposição de C4d. O conjunto é compatível com rejeição mediada por anticorpos, evoluindo para perda do enxerto.

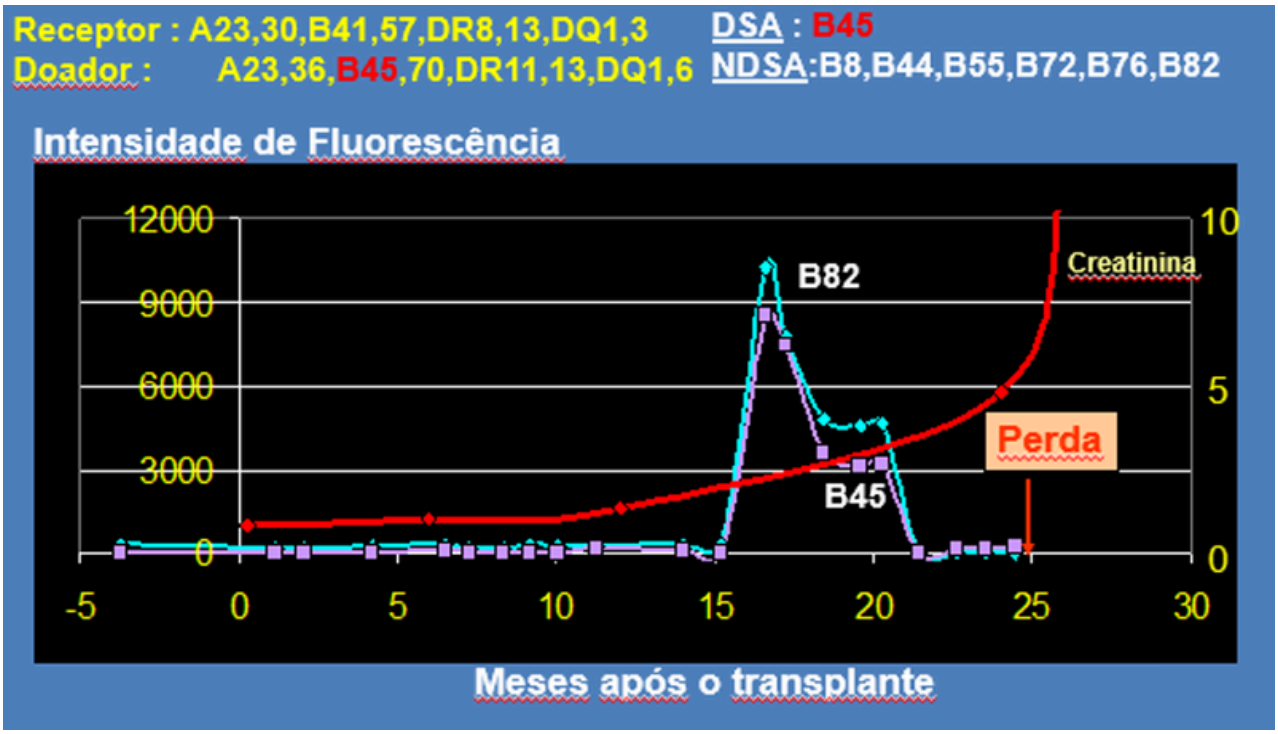


Figura 7. Caso clínico

Conceitos essenciais

- A rejeição mediada por anticorpos é causada pelos **DSA** dirigidos contra antígenos HLA do doador.
- Os DSA podem estar presentes antes do transplante ou surgir **de novo.**
- O principal alvo é o **endotélio vascular.**
- A ativação da via clássica do complemento leva à deposição de **C4d**, inflamação da microcirculação e lesão vascular.
- O diagnóstico baseia-se na integração entre **histopatologia, C4d, DSA** e critérios de **Banff.**
- O tratamento inclui **plasmaférese, IVIG, rituximabe** e ajuste da imunossupressão.

10.3 Rejeição aguda mediada por células T (TCMR)

Introdução

A rejeição aguda celular é a principal forma de rejeição observada nas primeiras semanas ou meses após o transplante. Caracteriza-se pela ativação dos linfócitos T do receptor contra os aloantígenos expressos pelo enxerto, desencadeando uma resposta inflamatória que leva à destruição das células do órgão transplantado.

Ao contrário da rejeição hiperaguda, mediada por anticorpos pré-formados, a rejeição celular depende da ativação clonal dos linfócitos T após o reconhecimento dos antígenos do doador. O desenvolvimento de terapias imunossupressoras reduziu significativamente sua incidência, mas ela permanece uma das principais causas de disfunção precoce do enxerto.

Bases imunológicas

A rejeição aguda mediada por células T resulta do reconhecimento dos aloantígenos do doador pelos linfócitos T do receptor. Esse reconhecimento ocorre principalmente pelas vias direta e indireta.

Na via direta, linfócitos T do receptor reconhecem moléculas HLA intactas apresentadas pelas APCs do doador. Na via indireta, proteínas do doador são processadas pelas APCs do receptor e apresentadas como peptídeos em moléculas HLA próprias.

A ativação completa dos linfócitos T depende de três sinais: reconhecimento do complexo HLA-peptídeo pelo TCR, coestimulação e ação de citocinas, especialmente IL-2.

Os linfócitos T CD8+ exercem citotoxicidade direta, enquanto os T CD4+ produzem citocinas que amplificam a resposta inflamatória e recrutam outras células. O resultado é inflamação, lesão endotelial e dano ao enxerto.

Nos transplantes renais, os principais achados incluem infiltrado intersticial, tubulite e arterite, avaliados segundo os critérios da Classificação de Banff.

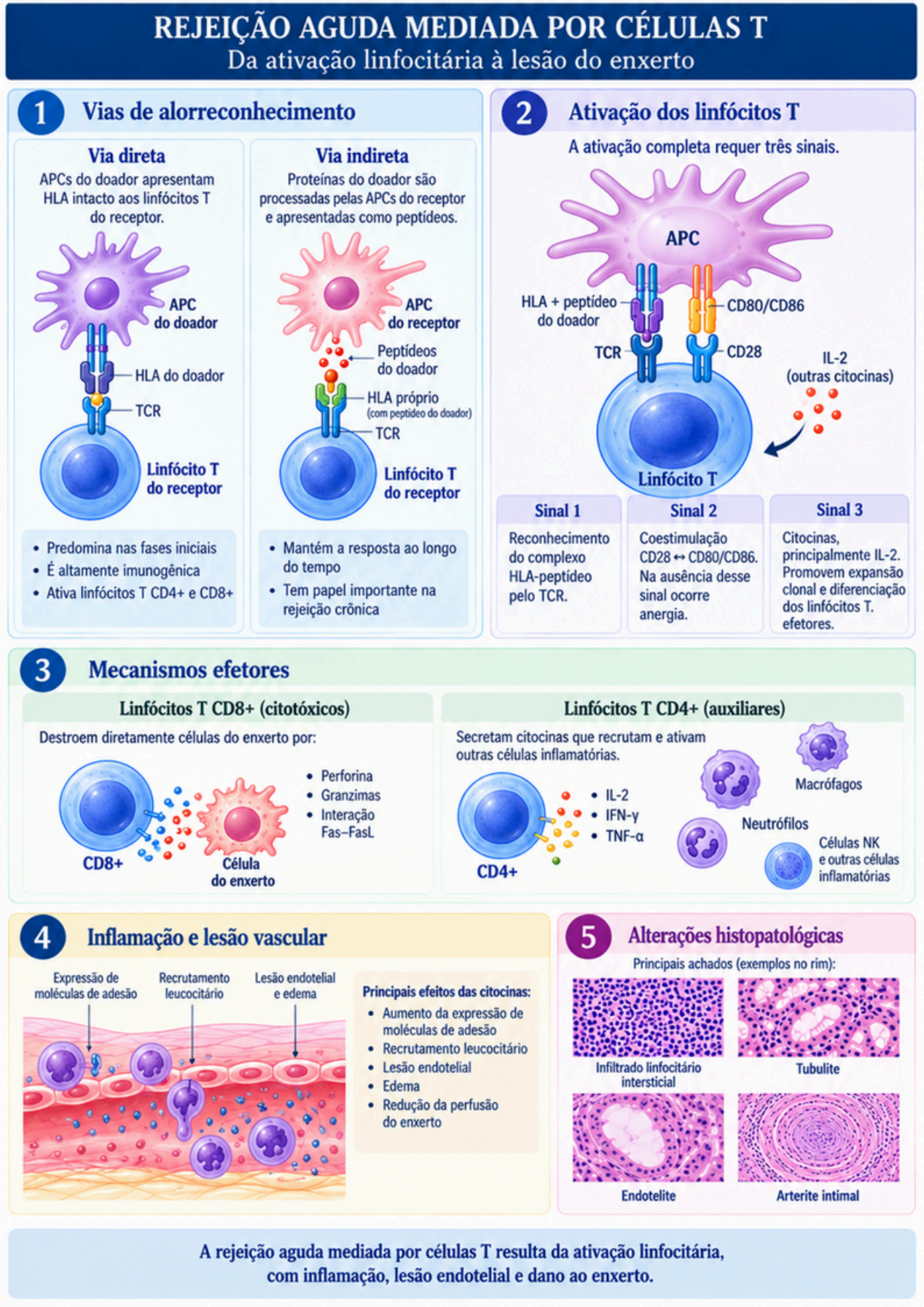


Figura 8. Rejeição aguda mediada por células T: vias de alorreconhecimento, ativação linfocitária, mecanismos efetores, inflamação vascular e alterações histopatológicas.

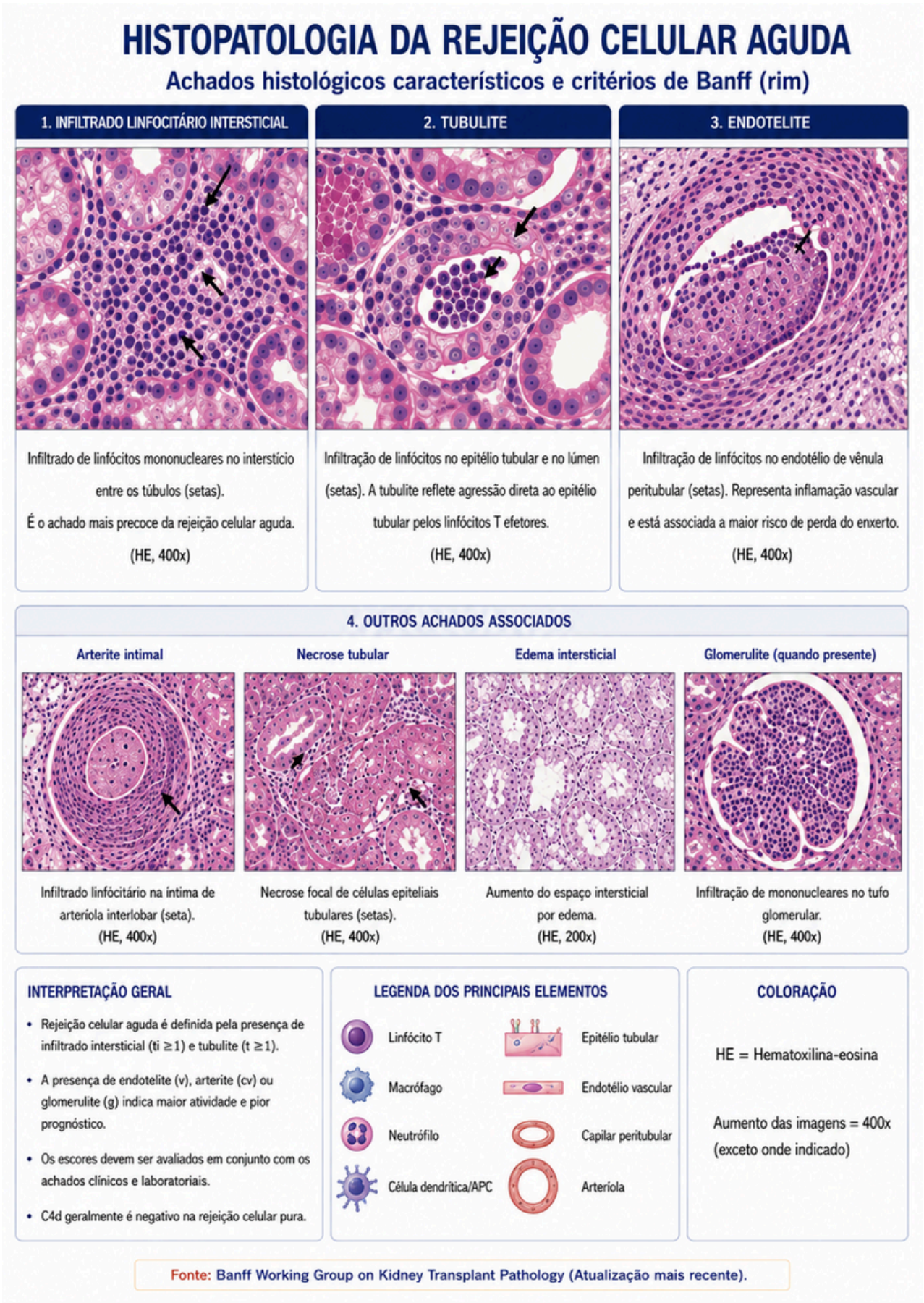


Figura 9. Histopatologia da rejeição celular aguda.

Manifestações clínicas

Rim
- aumento da creatinina;
- oligúria;
- hipertensão;
- proteinúria discreta.

Coração
- redução da contratilidade;
- insuficiência cardíaca;
- arritmias.

Fígado
- elevação de AST, ALT, FA e bilirrubinas;
- febre;
- icterícia.

Pulmão
- dispneia;
- hipoxemia;
- queda da função pulmonar.

Diagnóstico

Baseia-se na combinação de:
- suspeita clínica;
- testes laboratoriais específicos para cada órgão;
- biópsia do enxerto;
- classificação histológica de Banff.

Na rejeição celular pura, o C4d geralmente é negativo e não há evidência predominante de anticorpos específicos contra o doador.

Tratamento

O tratamento depende da gravidade.

Inclui:
- pulsoterapia com metilprednisolona;
- globulina antitimócito (ATG) nos casos resistentes;
- otimização dos inibidores da calcineurina;
- ajuste dos antiproliferativos;
- intensificação da imunossupressão.

A maioria dos episódios responde satisfatoriamente quando diagnosticada precocemente.

Correlação clínica

Um paciente submetido a transplante renal apresenta aumento progressivo da creatinina quatro semanas após o procedimento. A pesquisa de anticorpos específicos contra o doador é negativa. A biópsia demonstra infiltrado linfocitário intersticial intenso associado à tubulite e endotelite, compatíveis com rejeição aguda celular. Após pulsoterapia com metilprednisolona e ajuste da imunossupressão, observa-se recuperação da função do enxerto.

Conceitos essenciais

- A rejeição aguda celular ocorre principalmente nas primeiras semanas ou meses após o transplante.
- É mediada pela ativação de linfócitos T CD4+ e CD8+ do receptor.
- O reconhecimento dos aloantígenos ocorre pelas vias direta e indireta de aloapresentação.
- A ativação dos linfócitos T depende de três sinais: reconhecimento antigênico, coestimulação e citocinas.
- Os principais mecanismos efetores incluem citotoxicidade mediada por perforina/granzimas, secreção de citocinas e recrutamento de células inflamatórias.
- Os achados histopatológicos característicos são infiltrado linfocitário intersticial, tubulite e endotelite.
- O diagnóstico é confirmado por biópsia do enxerto e classificação de Banff.
- O tratamento baseia-se na intensificação da imunossupressão, especialmente com corticosteroides e, quando necessário, globulina antitimócito.

10.4 Rejeição crônica

Introdução

A rejeição crônica é a principal causa de perda tardia dos enxertos sólidos. Caracteriza-se por inflamação persistente de baixa intensidade, remodelamento vascular, fibrose progressiva e atrofia do órgão transplantado.

Ao contrário da rejeição aguda, raramente ocorre como episódio isolado. Trata-se de um processo contínuo, no qual episódios repetidos de agressão imunológica e fatores não imunológicos promovem lesão cumulativa da microcirculação e do parênquima.

Seu desenvolvimento pode ocorrer ao longo de meses ou anos após o transplante e, uma vez estabelecida a fibrose avançada, geralmente torna-se irreversível.

Bases imunológicas

A rejeição crônica resulta da interação entre a resposta celular e humoral:

Resposta celular

- Linfócitos T CD4+
- Linfócitos T CD8+
- Macrófagos
- Células NK

Produção contínua de citocinas pró-inflamatórias.

Resposta humoral

- DSA persistentes
- Ativação crônica do complemento
- Lesão endotelial repetitiva

Processo inflamatório

Citocinas predominantes: IFN-γ , TNF-α , IL-1, IL-6, TGF-β, PDGF.
Esses mediadores estimulam proliferação de fibroblastos e deposição de matriz extracelular.

Fisiopatologia

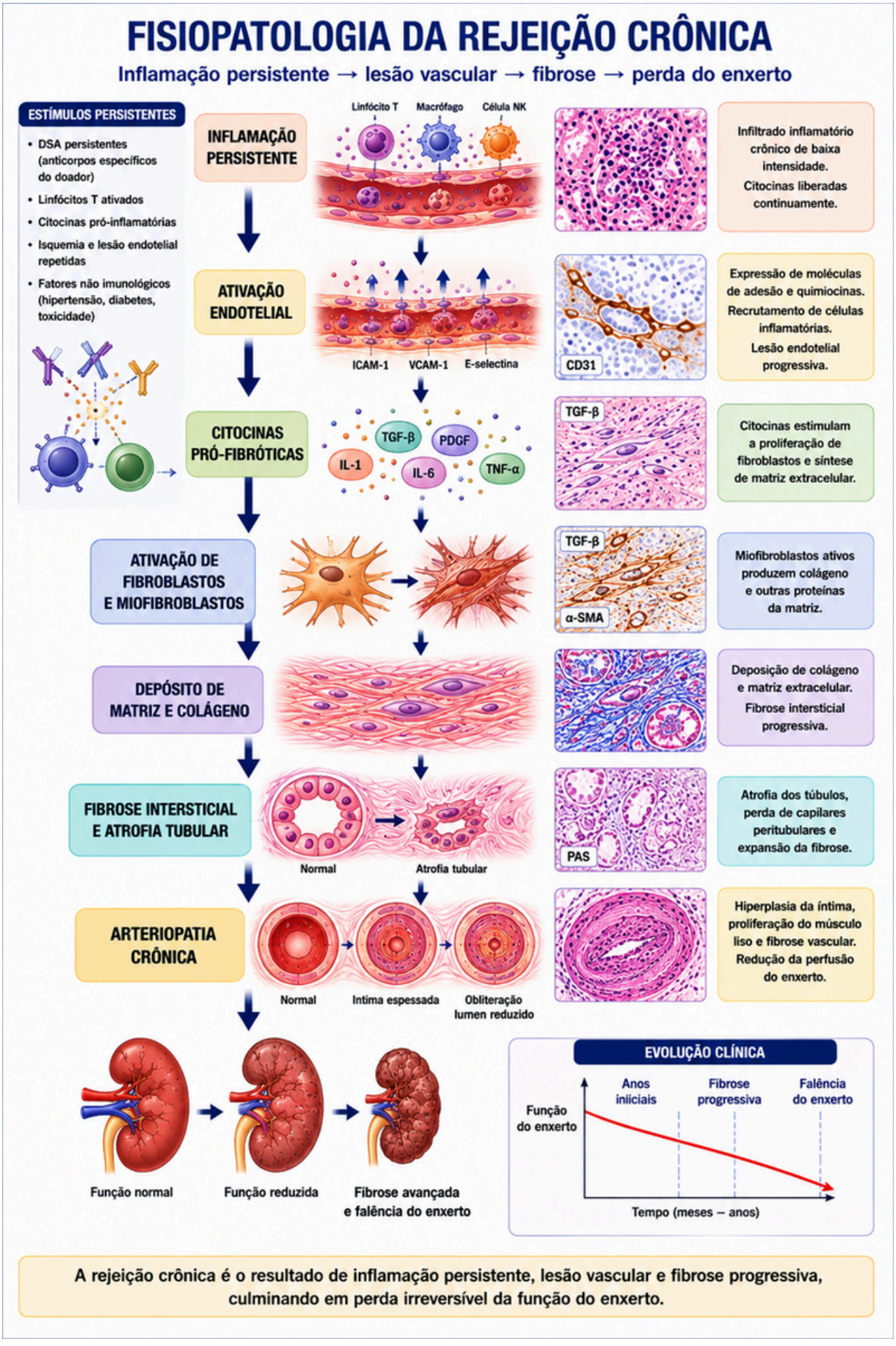


Figura 10. Fisiopatologia da rejeição crônica

Alterações vasculares

As principais alterações incluem:

- hiperplasia da íntima;
- estreitamento luminal;
- proliferação de músculo liso;
- fibrose vascular;
- redução do fluxo sanguíneo.

Nos transplantes renais esse processo recebe a denominação de **arteriopatia crônica do enxerto.**

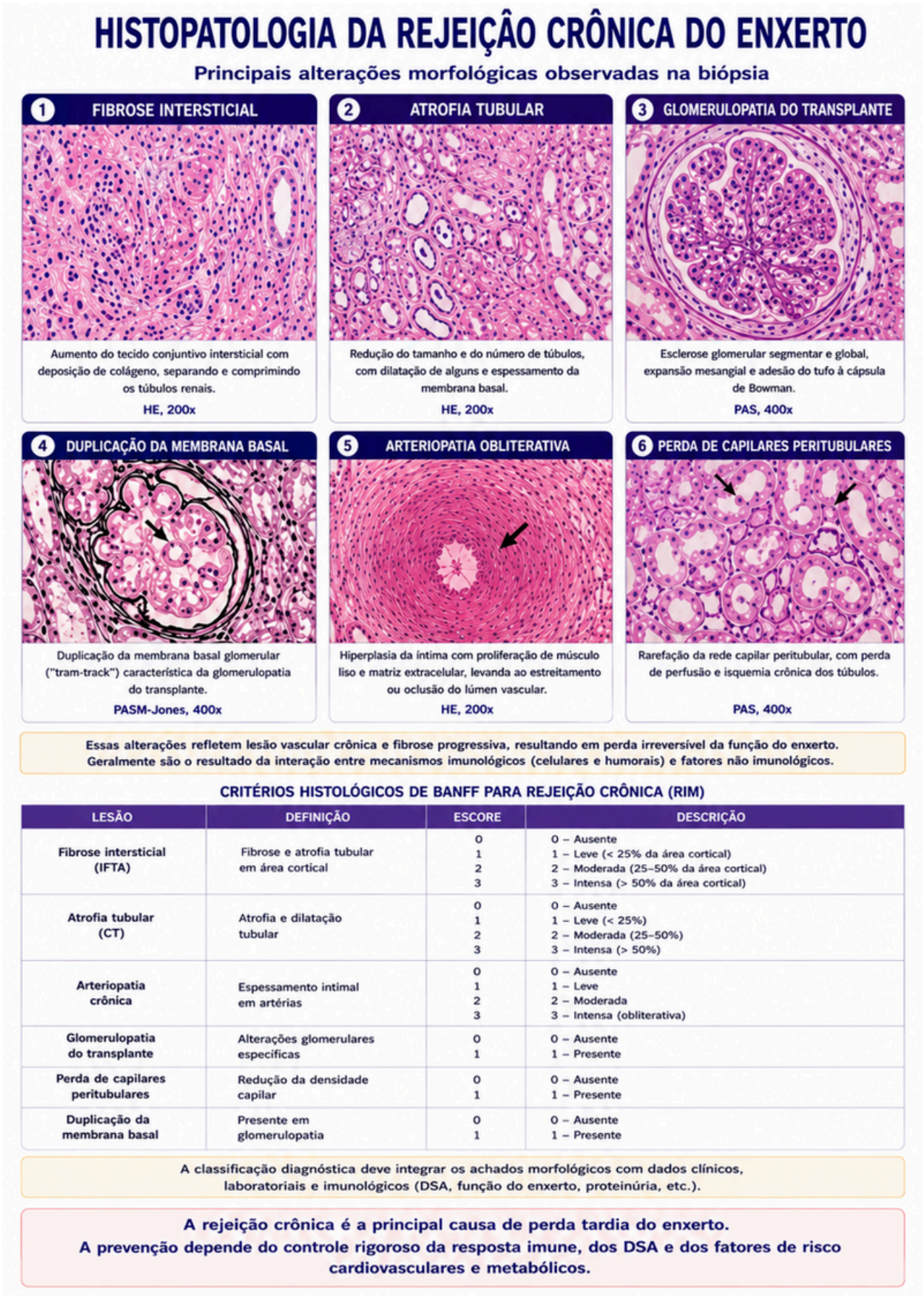


Figura 11. Histopatologia da rejeição crônica

Coração
- vasculopatia acelerada do enxerto;
- espessamento difuso da íntima coronariana.

Pulmão
- bronquiolite obliterante.

Fígado
- fibrose portal;
- desaparecimento progressivo dos ductos biliares (ductopenia).

Fatores de risco:

Imunológicos
- episódios prévios de rejeição aguda;
- DSA persistentes;
- incompatibilidade HLA;
- inflamação residual.

Não imunológicos
- hipertensão;
- diabetes;
- dislipidemia;
- nefrotoxicidade pelos inibidores da calcineurina;
- infecções;
- isquemia-reperfusão;
- idade do doador.

Diagnóstico

Baseia-se em:
- evolução clínica lenta;
- exames laboratoriais;
- biópsia do enxerto;
- pesquisa de DSA;
- avaliação histológica segundo Banff.

Tratamento

Infelizmente não existe tratamento capaz de reverter a fibrose estabelecida.

As estratégias atuais incluem:
- otimização da imunossupressão;

- controle rigoroso dos DSA;
- tratamento da hipertensão;
- controle metabólico;
- redução da nefrotoxicidade;
- prevenção de novos episódios de rejeição.

Correlação clínica

Um paciente transplantado renal há oito anos apresenta aumento progressivo da creatinina e proteinúria discreta. A pesquisa de DSA permanece positiva. A biópsia demonstra fibrose intersticial extensa, atrofia tubular, glomerulopatia do transplante e arteriopatia crônica. O quadro é compatível com rejeição crônica, sendo instituídas medidas para retardar a progressão da perda funcional do enxerto.

Conceitos essenciais

- A rejeição crônica é a principal causa de perda tardia do enxerto.
- Resulta da interação entre mecanismos imunológicos e fatores não imunológicos.
- A inflamação persistente leva à ativação de fibroblastos e deposição de matriz extracelular.
- A lesão endotelial crônica promove arteriopatia obliterativa e redução da perfusão.
- Os principais achados histológicos são fibrose intersticial, atrofia tubular, glomerulopatia do transplante e perda de capilares peritubulares.
- A fibrose estabelecida é, em geral, irreversível.
- A prevenção depende do controle da resposta imune, da redução dos DSA e do manejo adequado dos fatores de risco cardiovasculares e metabólicos.

Capítulo 11 - Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), tradicionalmente denominado transplante de medula óssea (TMO), é uma modalidade terapêutica destinada a substituir ou restabelecer a hematopoese por meio da infusão de células-tronco hematopoéticas.

Essas células possuem capacidade de autorrenovação e de diferenciação nas diferentes linhagens celulares do sangue, permitindo a reconstituição da medula óssea e do sistema imunológico. O TCTH pode ser empregado no tratamento de doenças hematológicas malignas e não malignas, falências medulares, hemoglobinopatias e imunodeficiências.

As células-tronco hematopoéticas utilizadas no transplante podem ser obtidas da medula óssea, do sangue periférico após mobilização ou do sangue de cordão umbilical.

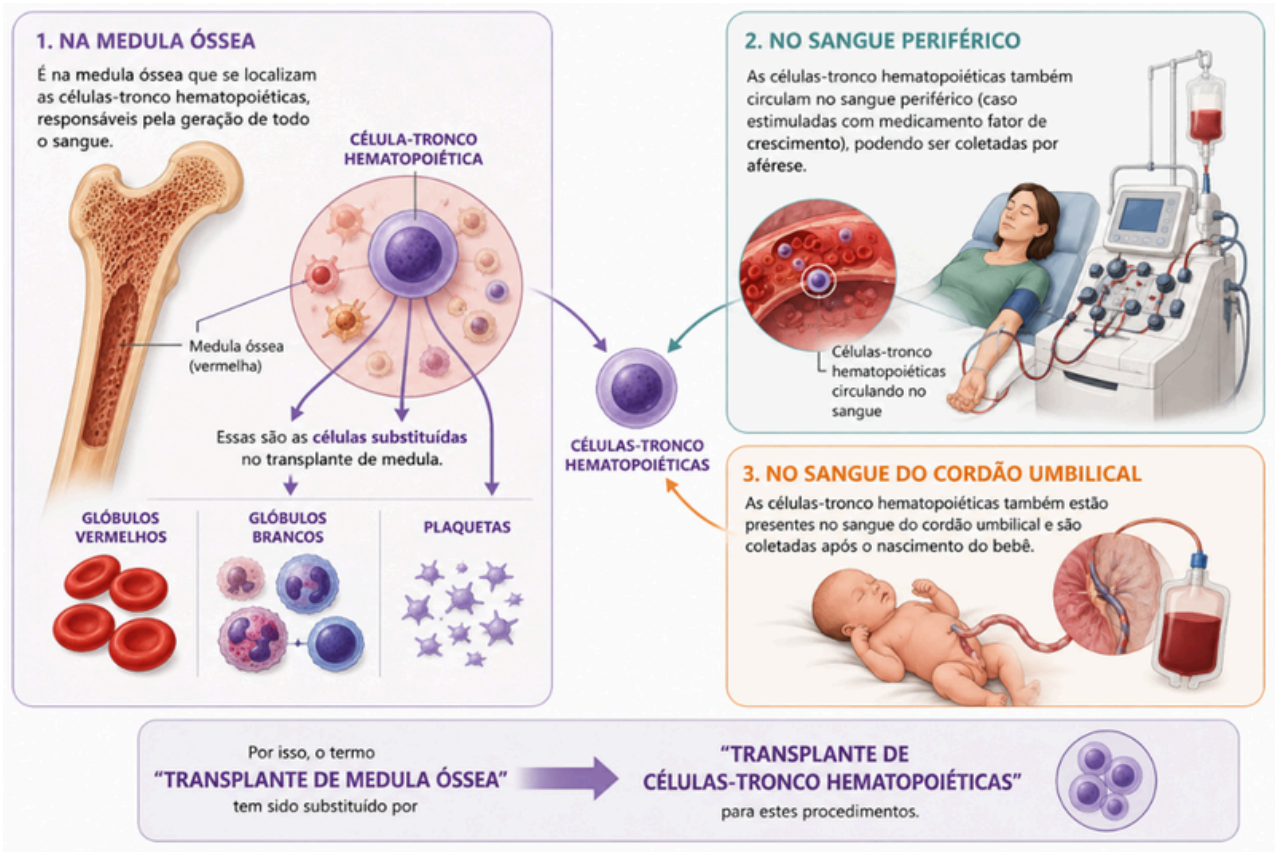


Figura 1. Diversos tipos de células tronco usadas no transplante

Tipos de transplante

De acordo com a origem das células-tronco hematopoéticas, o transplante pode ser classificado em:

Autólogo: as células-tronco são obtidas do próprio paciente, armazenadas e posteriormente reinfundidas após o regime de condicionamento.

Alogênico: as células são provenientes de outro indivíduo. O doador pode ser um familiar HLA compatível, um familiar haploidêntico ou um doador voluntário não aparentado.

Singênico: realizado entre gêmeos monozigóticos, geneticamente idênticos.

No transplante alogênico, a relação imunológica entre doador e receptor assume importância particular. Diferentemente do transplante de órgãos sólidos, no qual predomina o risco de o sistema imunológico do receptor reconhecer o enxerto como estranho, no TCTH ocorre uma relação imunológica bidirecional.

O sistema imunológico residual do receptor pode reconhecer e eliminar as células hematopoéticas provenientes do doador, contribuindo para a falha do enxerto. Em sentido inverso, linfócitos imunocompetentes presentes no enxerto podem reconhecer os tecidos do receptor como não próprios, originando a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH).

Essa característica torna a compatibilidade imunogenética um dos elementos centrais do transplante alogênico.

Fontes de células-tronco hematopoéticas

As células utilizadas no TCTH podem ser obtidas de três fontes principais:

- medula óssea, geralmente coletada da crista ilíaca;
- sangue periférico, após mobilização das células-tronco hematopoéticas da medula para a circulação;
- sangue de cordão umbilical.

Cada fonte apresenta características próprias quanto à obtenção das células e à utilização no transplante.

Principais indicações

A indicação do transplante depende da doença de base, das características do paciente, da disponibilidade de um doador e do equilíbrio entre os benefícios esperados e os riscos relacionados ao procedimento.

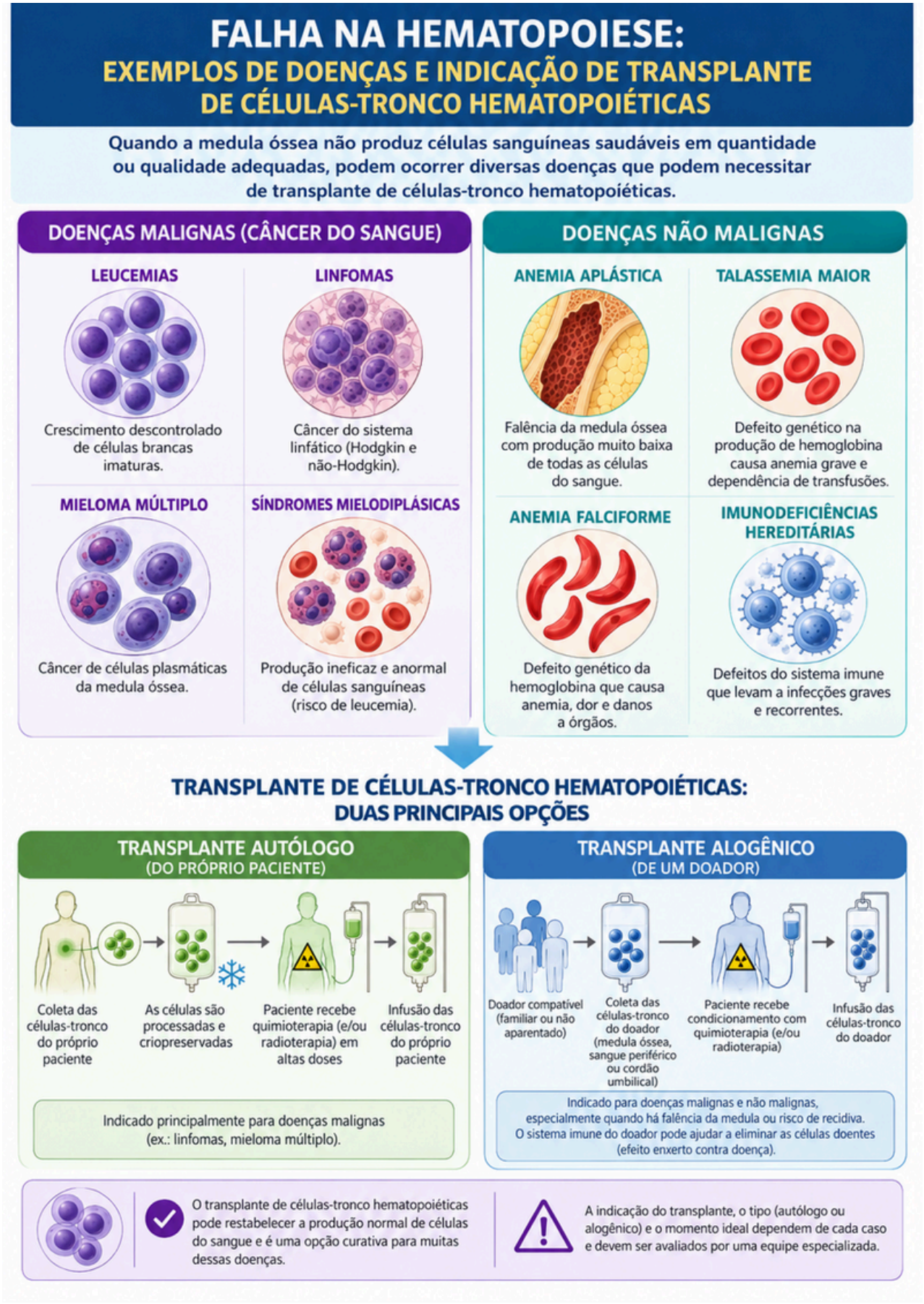


Figura 2. Doenças com indicação de transplante.

Compatibilidade HLA no transplante alogênico

O sistema HLA constitui o principal determinante imunogenético da compatibilidade entre doador e receptor no TCTH alogênico.

As moléculas HLA de classe I, principalmente HLA-A, HLA-B e HLA-C, apresentam peptídeos aos linfócitos T CD8+, enquanto as moléculas HLA de classe II, incluindo HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP, participam da apresentação de antígenos aos linfócitos T CD4+.

As células imunocompetentes provenientes do doador são transferidas juntamente com o enxerto. Por esse motivo, diferenças HLA entre doador e receptor podem ser reconhecidas pelos linfócitos T e desencadear respostas alogênicas.

Quanto maior a compatibilidade HLA, menor tende a ser a quantidade de diferenças imunogenéticas capazes de serem reconhecidas como não próprias.

A avaliação precisa da compatibilidade HLA é, portanto, fundamental tanto para favorecer o estabelecimento do enxerto quanto para reduzir o risco de complicações imunológicas, particularmente a doença do enxerto contra o hospedeiro.

Seleção do doador

A seleção do doador constitui uma das etapas fundamentais do transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas. A compatibilidade HLA ocupa posição central nesse processo, pois diferenças imunogenéticas entre doador e receptor podem influenciar tanto o estabelecimento do enxerto quanto o desenvolvimento da doença do enxerto contra o hospedeiro.

Doador aparentado HLA-idêntico

Entre os doadores aparentados, o irmão **HLA-idêntico** representa uma situação particularmente favorável do ponto de vista imunogenético.

Cada indivíduo herda um haplótipo HLA do pai e outro da mãe. Como existem quatro combinações possíveis desses haplótipos nos filhos, para cada irmão existe, em termos de herança, **25% de probabilidade de apresentar os mesmos dois haplótipos HLA**, 50% de compartilhar apenas um haplótipo e 25% de não compartilhar nenhum dos dois haplótipos.

A identidade HLA entre irmãos reduz significativamente as diferenças imunogenéticas entre doador e receptor. Entretanto, identidade HLA não significa identidade imunológica absoluta. Diferenças em outros sistemas genéticos, particularmente nos **antígenos menores de histocompatibilidade**, podem ser reconhecidas pelos linfócitos T e participar da resposta alogênica.

Na avaliação inicial dos familiares, a tipificação HLA permite identificar os haplótipos presentes na família e determinar quais indivíduos apresentam maior grau de compatibilidade com o receptor.

Doador haploidêntico

Na ausência de um irmão HLA-idêntico, um familiar que compartilhe um dos dois haplótipos HLA com o receptor pode ser considerado como possível doador haploidêntico.

Pais e filhos são necessariamente haploidênticos entre si, enquanto irmãos apresentam aproximadamente 50% de probabilidade de compartilhar apenas um dos haplótipos parentais.

O transplante haploidêntico amplia consideravelmente a disponibilidade de doadores familiares. Entretanto, a maior disparidade HLA entre doador e receptor aumenta a possibilidade de reconhecimento alogênico e exige estratégias específicas para controlar a resposta imunológica associada ao transplante.

Doador não aparentado

Quando não existe um doador familiar adequado, a busca pode ser direcionada para doadores voluntários não aparentados.

No Brasil, essa busca é realizada por meio do Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME). A comparação dos perfis HLA do receptor com os dos candidatos cadastrados permite identificar potenciais doadores com elevado grau de compatibilidade.

Como doador e receptor não pertencem à mesma família e não compartilham necessariamente os mesmos haplótipos parentais, a caracterização molecular precisa dos alelos HLA assume importância ainda maior.

Redome e Rereme

Quando um paciente com indicação de transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas não dispõe de um doador aparentado adequado, pode ser necessária a busca de um doador voluntário não aparentado. No Brasil, essa busca envolve dois registros complementares:

REDOME — Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea

O REDOME reúne informações de indivíduos que se cadastraram voluntariamente como potenciais doadores de células-tronco

hematopoéticas. Entre os dados fundamentais encontra-se a tipificação HLA, que permite comparar o perfil imunogenético dos candidatos com o perfil do paciente que necessita do transplante.

REREME — Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea

O REREME reúne os pacientes para os quais está sendo realizada a busca de um doador não aparentado. Os dados HLA do receptor são utilizados para procurar, nos registros de doadores, candidatos com elevado grau de compatibilidade.

Assim, REREME e REDOME representam os dois lados da busca: no REREME encontra-se o receptor que necessita do transplante; no REDOME, os potenciais doadores voluntários.

Quando é identificado um possível doador, são realizadas etapas adicionais de confirmação da identidade e da compatibilidade HLA antes da seleção definitiva.

A diversidade genética da população torna necessária a existência de registros com grande número de voluntários, aumentando a possibilidade de encontrar um doador HLA compatível para pacientes que não possuem um doador adequado na família.

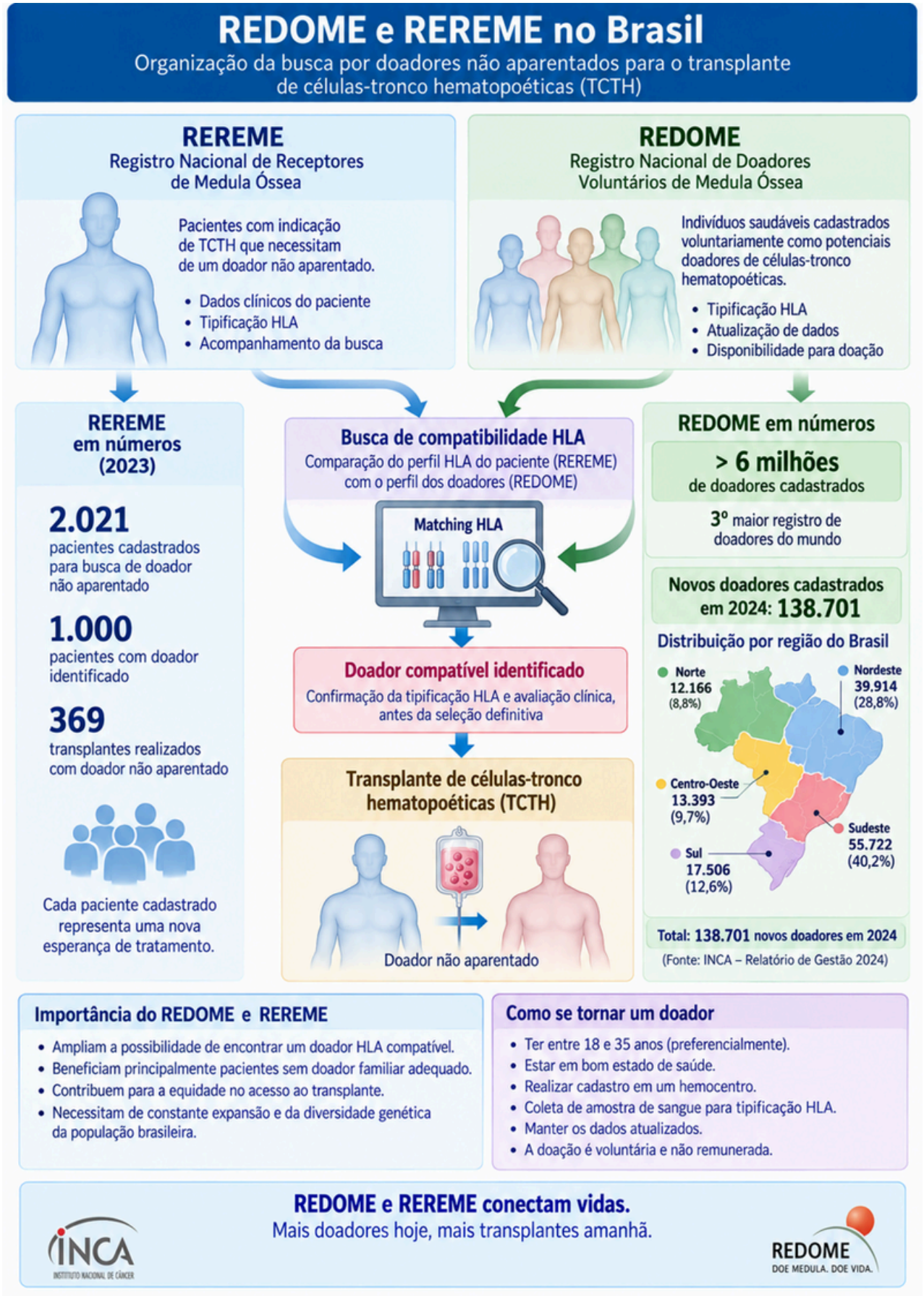


Figura 3. Registro de doadores e receptores no Brasil

Tipificação HLA em alta resolução

A seleção de doadores para TCTH foi significativamente aprimorada pelo desenvolvimento das técnicas de tipificação molecular em alta resolução.

Na tipificação de menor resolução, diferentes alelos podem ser agrupados dentro de uma mesma família HLA. Dois indivíduos aparentemente compatíveis podem, portanto, apresentar diferenças quando seus alelos são analisados com maior resolução.

O sequenciamento de nova geração (NGS) permite caracterizar os alelos HLA com elevada resolução e identificar incompatibilidades que poderiam não ser reconhecidas por metodologias de menor resolução.

A avaliação pode incluir os principais loci HLA de classe I e II, particularmente HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 e HLA-DPB1, podendo ser ampliada para outros loci de acordo com a estratégia de investigação.

A confirmação da tipificação e, quando necessário, a utilização de uma nova amostra contribui para a segurança da identificação imunogenética do par doador-receptor.

Assim, a seleção do doador resulta da integração entre grau de compatibilidade HLA, resolução da tipificação e tipo de doador disponível, fornecendo a base imunogenética para a escolha do enxerto.

Pega e falha do enxerto

Após a infusão das células-tronco hematopoéticas, essas células migram para a medula óssea, onde devem se estabelecer e iniciar a reconstituição da hematopoese.

Esse processo é denominado **pega do enxerto** e representa o estabelecimento funcional das células hematopoéticas transplantadas. Clinicamente, a pega é acompanhada pela recuperação progressiva das séries sanguíneas, particularmente dos neutrófilos e, posteriormente, das plaquetas.

No transplante alogênico, o sucesso da pega depende da capacidade das células do doador de se estabelecerem no microambiente medular do receptor. A compatibilidade imunogenética entre doador e receptor participa desse processo, pois células imunológicas residuais do receptor podem reconhecer as células provenientes do doador como não próprias e contribuir para sua eliminação.

Falha do enxerto

A falha do enxerto ocorre quando as células hematopoéticas transplantadas não conseguem estabelecer adequadamente uma hematopoese derivada do doador ou quando um enxerto inicialmente estabelecido é posteriormente perdido.

Do ponto de vista imunológico, diferenças HLA entre doador e receptor podem favorecer respostas contra as células transplantadas e contribuir para a rejeição do enxerto. Entretanto, a falha da pega não deve ser atribuída exclusivamente à incompatibilidade HLA, pois sua ocorrência pode envolver diferentes fatores relacionados ao receptor, ao doador, ao enxerto e ao próprio procedimento de transplante.

Avaliação da "pega" do enxerto

A pega é avaliada pela recuperação hematológica e pela evolução clínica do paciente. Entretanto, a contagem das células sanguíneas não permite determinar diretamente se a hematopoese recuperada é proveniente do doador ou do receptor.

Essa informação pode ser obtida pela **análise do quimerismo**, que compara marcadores genéticos do doador e do receptor e determina a proporção de células hematopoéticas provenientes de cada um.

O aumento da proporção de células geneticamente derivadas do doador fornece evidência molecular de sua contribuição para a hematopoese. Por outro lado, a persistência ou o aumento progressivo das células do receptor pode justificar investigação complementar.

Assim, pega do enxerto e quimerismo são conceitos relacionados, mas não equivalentes: a pega representa o estabelecimento funcional da hematopoese, enquanto o quimerismo identifica a origem genética das células presentes após o transplante.

Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)

A **doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)** é uma das principais complicações imunológicas do transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas.

No TCTH, o enxerto contém células imunocompetentes provenientes do doador. Essas células, particularmente os linfócitos T, podem reconhecer antígenos presentes nos tecidos do receptor como não próprios e desencadear uma resposta imunológica contra o hospedeiro.

A DECH representa, portanto, a direção enxerto → receptor da resposta alogênica, em contraste com a rejeição ou falha imunológica do enxerto, na qual a resposta ocorre predominantemente na direção receptor → enxerto.

Bases imunológicas da DECH

O desenvolvimento da DECH depende fundamentalmente da presença de células imunocompetentes no enxerto, do reconhecimento de antígenos do receptor pelas células do doador e da incapacidade do receptor de eliminar adequadamente essas células.

Após o transplante, linfócitos T provenientes do doador entram em contato com células apresentadoras de antígenos do receptor. O reconhecimento de estruturas consideradas não próprias promove ativação e expansão clonal dos linfócitos T.

Os linfócitos T CD4+ participam da coordenação da resposta imunológica e da produção de citocinas, enquanto os linfócitos T CD8+ podem exercer atividade citotóxica diretamente sobre as células-alvo.

A ativação dessas populações promove produção de citocinas, recrutamento de outras células inflamatórias e ativação de mecanismos citotóxicos. Entre os mecanismos efetores estão a liberação de perforina e granzimas e a ativação de vias relacionadas à morte celular.

O resultado é a amplificação da resposta inflamatória e a lesão dos tecidos do hospedeiro.

HLA e DECH

O sistema HLA ocupa posição central na fisiopatologia da DECH. Diferenças HLA entre doador e receptor podem ser reconhecidas pelos linfócitos T do doador e desencadear uma intensa resposta alogênica.

Por esse motivo, a compatibilidade HLA constitui um dos principais critérios utilizados na seleção de doadores para o TCTH.

Entretanto, mesmo um irmão HLA-idêntico não está completamente protegido contra a DECH. Doador e receptor podem apresentar diferenças em antígenos menores de histocompatibilidade, constituídos por peptídeos derivados de proteínas polimórficas que, quando apresentados pelas moléculas HLA, podem ser reconhecidos como estranhos pelos linfócitos T.

Assim, identidade HLA não significa identidade imunológica absoluta.

Manifestações da DECH

Os principais órgãos envolvidos são:

- pele;
- trato gastrointestinal;
- fígado.

O comprometimento desses órgãos decorre da resposta imunológica das células do doador contra os tecidos do receptor e pode apresentar diferentes graus de intensidade.

A DECH constitui, dessa forma, uma consequência direta da característica imunológica particular do transplante alogênico: juntamente com as células-tronco hematopoéticas, transfere-se um novo sistema imunológico, capaz de reconhecer e responder aos antígenos do hospedeiro.

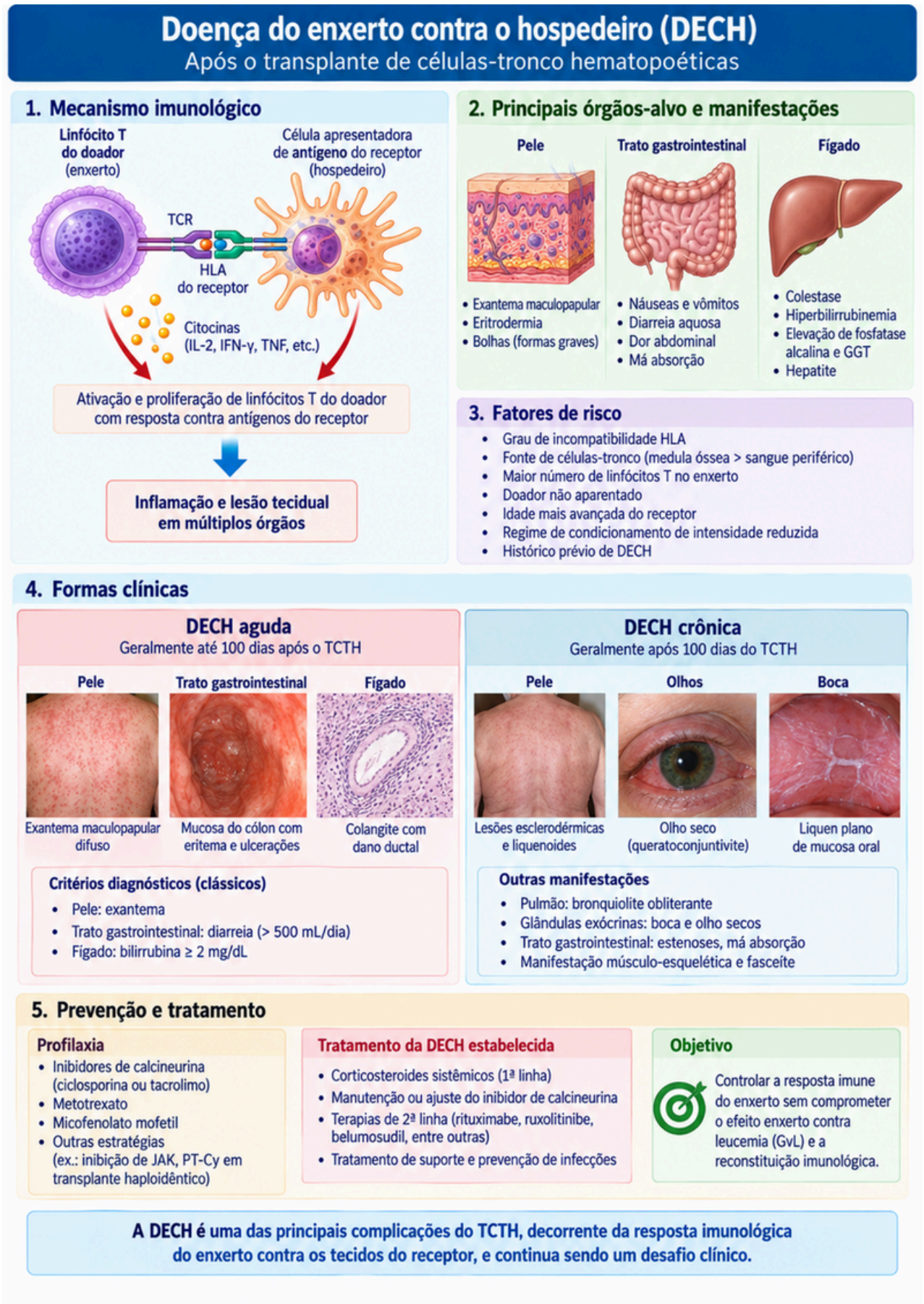


Figura 4. Reação enxerto contra hospedeiro



Figura 5. DECH após TMO

Quimerismo após o transplante de células-tronco hematopoéticas

Após o TCTH alogênico, células hematopoéticas provenientes do doador e do receptor podem coexistir no mesmo indivíduo. A avaliação molecular dessa coexistência é denominada **análise do quimerismo.**

O exame permite determinar a origem genética das células hematopoéticas presentes após o transplante e estimar a proporção relativa de células derivadas do doador e do receptor.

Para essa avaliação são comparados três perfis:

- receptor antes do transplante;
- doador;
- receptor após o transplante.

O perfil pré-transplante identifica os marcadores genéticos próprios do receptor, enquanto a amostra do doador estabelece os marcadores correspondentes ao enxerto. Após o transplante, a comparação desses perfis permite determinar a contribuição de cada população celular.

É importante distinguir quimerismo de pega do enxerto. A pega representa o estabelecimento funcional da hematopoese, enquanto o quimerismo determina a origem genética das células presentes na amostra.

Quimerismo completo

No quimerismo completo, as células hematopoéticas detectáveis são predominantemente derivadas do doador, não sendo identificada uma população relevante de células do receptor dentro do limite de detecção do método utilizado.

Esse resultado pode ser compatível com adequado estabelecimento do enxerto. Entretanto, a ausência de células do receptor detectáveis não significa necessariamente sua ausência absoluta no organismo, pois todo método apresenta um limite de sensibilidade.

Quimerismo misto

No quimerismo misto, são detectadas simultaneamente células hematopoéticas provenientes do doador e do receptor.

O resultado pode ser expresso como percentual de células derivadas do doador. Assim, um resultado de 80% de quimerismo doador indica que aproximadamente 80% do material genético celular analisado apresenta características do doador, enquanto aproximadamente 20% corresponde ao receptor.

A presença de quimerismo misto não deve ser interpretada isoladamente como falha do transplante ou recaída. A evolução ao longo do tempo é frequentemente mais informativa do que um resultado isolado.

Análise do quimerismo por STR

Uma das metodologias tradicionalmente utilizadas para avaliação do quimerismo é a análise de STRs (Short Tandem Repeats).

Os STRs são regiões do DNA constituídas por pequenas sequências de nucleotídeos repetidas em tandem. Como o número dessas repetições varia entre os indivíduos, esses marcadores apresentam elevado poder de discriminação genética e permitem diferenciar o DNA do doador daquele do receptor.

Inicialmente são identificados loci informativos, isto é, marcadores nos quais doador e receptor apresentam características genéticas que permitem distinguir as duas populações.

Os STRs podem ser amplificados simultaneamente por PCR multiplex, utilizando primers específicos marcados com fluoróforos. Os fragmentos amplificados são posteriormente separados por eletroforese capilar, produzindo um eletroferograma.

A posição dos picos identifica os alelos presentes, enquanto a análise quantitativa de suas áreas permite estimar a contribuição relativa das células do doador e do receptor.

Quimerismo por NGS

O sequenciamento de nova geração (NGS) também pode ser utilizado na avaliação do quimerismo.

Nessa abordagem, múltiplos marcadores genéticos, incluindo polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), podem ser analisados simultaneamente. As diferenças entre os perfis genéticos do doador e do receptor são utilizadas para estimar a proporção de cada população na amostra pós-transplante.

A utilização de grande número de marcadores permite detectar níveis mais baixos de células residuais do receptor quando comparada a metodologias menos sensíveis.

Importância da avaliação seriada

O quimerismo deve ser interpretado principalmente pela sua evolução temporal.

O aumento progressivo do quimerismo doador pode indicar expansão da hematopoese derivada do enxerto. Um quimerismo doador persistentemente elevado pode ser compatível com manutenção do enxerto.

Por outro lado, a redução progressiva do quimerismo doador, acompanhada pelo aumento da população de células do receptor, pode indicar alteração na estabilidade do enxerto e justificar investigação complementar.

Em pacientes transplantados por doenças hematológicas malignas, o aumento progressivo da contribuição autóloga pode, em determinadas situações, preceder ou acompanhar a recorrência da doença.

Entretanto, quimerismo não é sinônimo de doença residual mensurável. O quimerismo determina a origem genética das células, enquanto a investigação de doença residual procura identificar especificamente células malignas ou alterações moleculares relacionadas à doença.

Portanto, alterações do quimerismo devem ser interpretadas em conjunto com a doença de base, o tempo transcorrido desde o transplante, o tipo de enxerto, a evolução hematológica e os demais dados clínicos e laboratoriais.

Papel do laboratório de histocompatibilidade no TCTH

O laboratório de histocompatibilidade desempenha papel fundamental em diferentes etapas do transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas, desde a investigação inicial da compatibilidade até o acompanhamento após o transplante.

Antes do transplante

A principal função é estabelecer o perfil HLA do receptor e dos possíveis doadores. Nos familiares, a análise permite identificar a segregação dos haplótipos e reconhecer irmãos HLA-idênticos ou familiares haploidênticos.

Quando não existe doador familiar adequado, os dados de tipificação HLA permitem a busca de doadores voluntários não aparentados, incluindo aqueles cadastrados no REDOME.

A utilização de métodos de alta resolução, particularmente o NGS, permite definir com maior precisão os alelos HLA e identificar incompatibilidades que poderiam não ser reconhecidas por métodos de menor resolução.

Confirmação da compatibilidade

Antes do transplante, a identidade das amostras e os resultados de tipificação devem ser cuidadosamente confirmados. Quando necessário, metodologias complementares podem ser utilizadas para esclarecer ambiguidades ou confirmar determinados alelos.

A utilização de nova amostra para confirmação contribui para a segurança da identificação do par doador-receptor e reduz o risco de erros pré-analíticos.

Após o transplante

No período pós-transplante, o laboratório participa do acompanhamento da origem das células hematopoéticas por meio da análise do quimerismo.

A comparação dos perfis genéticos do receptor antes do transplante, do doador e do receptor após o transplante permite determinar a contribuição relativa das duas populações celulares.

As análises seriadas são particularmente importantes, pois permitem acompanhar a evolução do enxerto e identificar alterações na proporção de células do doador e do receptor.

Qualidade e rastreabilidade

Todo o processo exige rigorosa identificação das amostras, armazenamento adequado dos dados e do DNA, documentação dos resultados e participação em programas de controle de qualidade.

Dessa forma, o laboratório de histocompatibilidade estabelece uma ponte entre imunogenética, seleção do doador e acompanhamento do enxerto, fornecendo informações essenciais para a equipe responsável pelo TCTH.

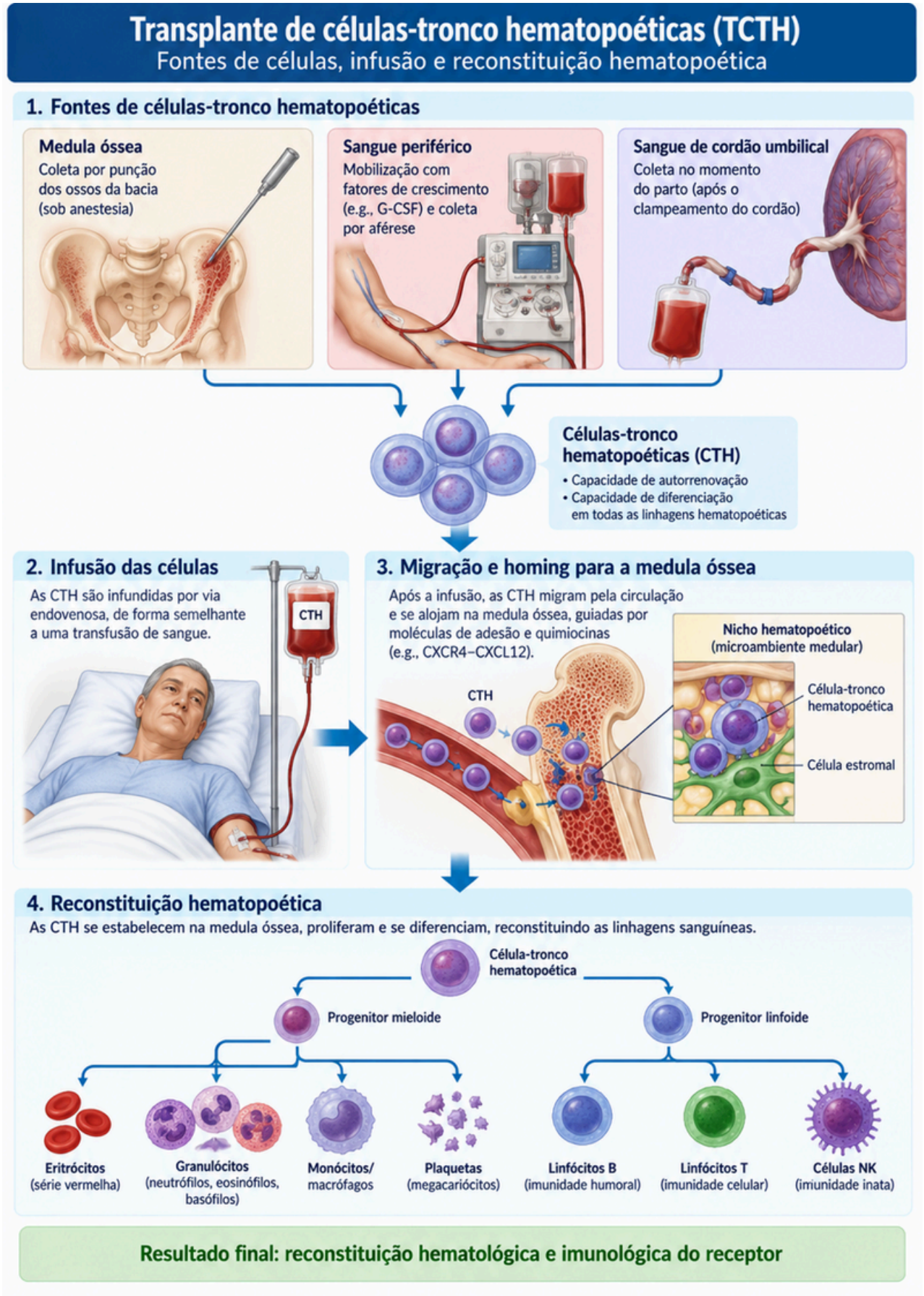


Figura 6. TMO infusão, migração e "homing".

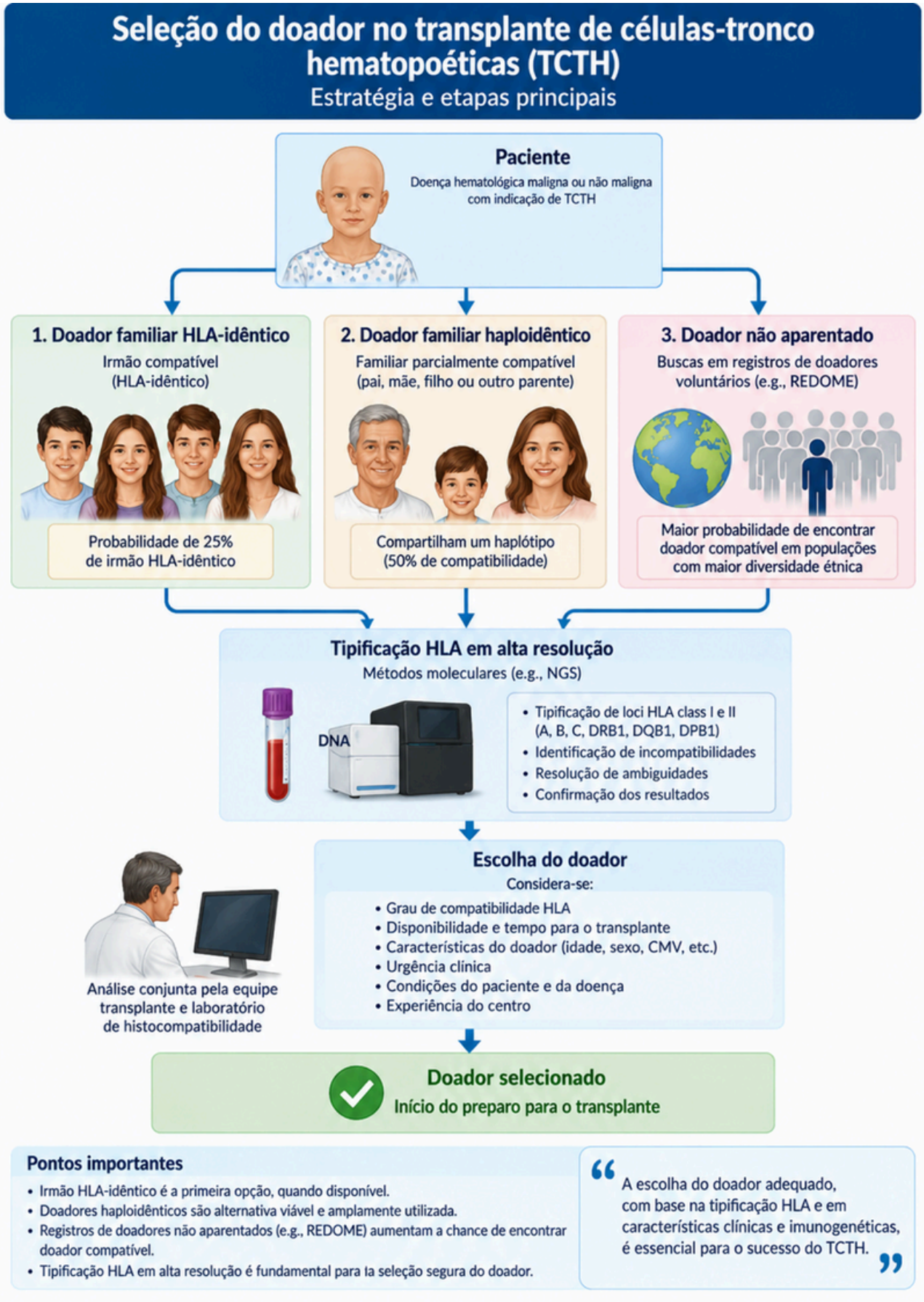


Figura 7. Seleção do doador para o TMO

Resposta imunológica bidirecional no TCTH

Uma característica particular do TCTH alogênico é a existência de uma resposta imunológica bidirecional entre receptor e enxerto.

Na direção receptor → enxerto, células imunocompetentes residuais do receptor podem reconhecer antígenos presentes nas células do doador como não próprios. Essa resposta pode contribuir para a rejeição das células transplantadas e falha da pega do enxerto.

Na direção oposta, enxerto → receptor, linfócitos T imunocompetentes provenientes do doador podem reconhecer moléculas HLA ou peptídeos apresentados pelas células do receptor como estranhos. A ativação e expansão dessas células desencadeiam mecanismos inflamatórios e citotóxicos responsáveis pela doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH).

A compatibilidade HLA reduz a intensidade potencial dessas respostas, mas não elimina completamente o risco imunológico. Mesmo entre indivíduos HLA-idênticos podem existir diferenças em antígenos menores de histocompatibilidade, capazes de desencadear reconhecimento alogênico.

Assim, no TCTH alogênico coexistem dois riscos imunológicos fundamentais: o receptor pode rejeitar o enxerto, e o enxerto pode atacar o receptor. Essa dualidade constitui uma das principais diferenças imunológicas entre o TCTH e o transplante de órgãos sólidos.

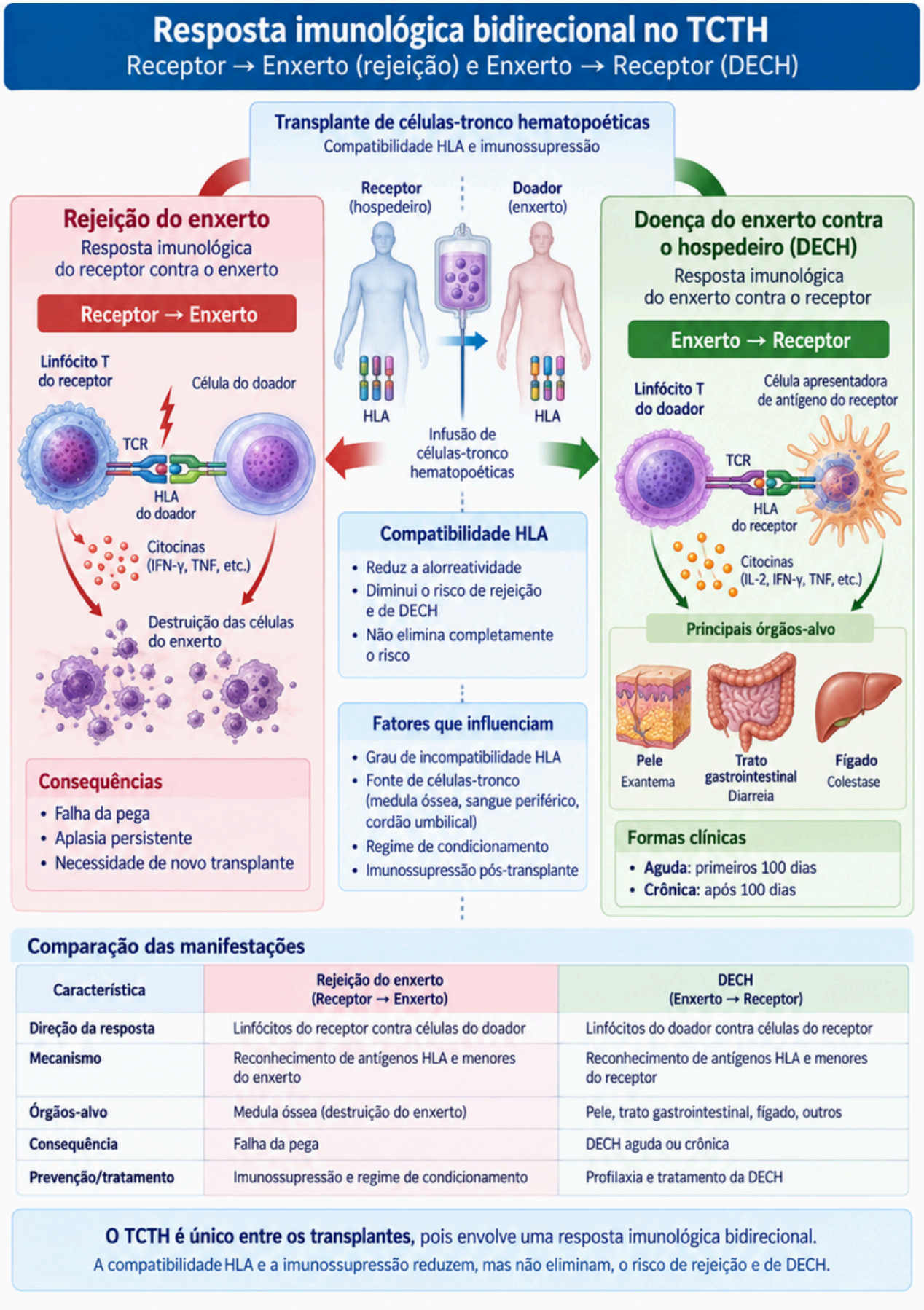


Figura 8. Resposta imunológica bidirecional no TMO

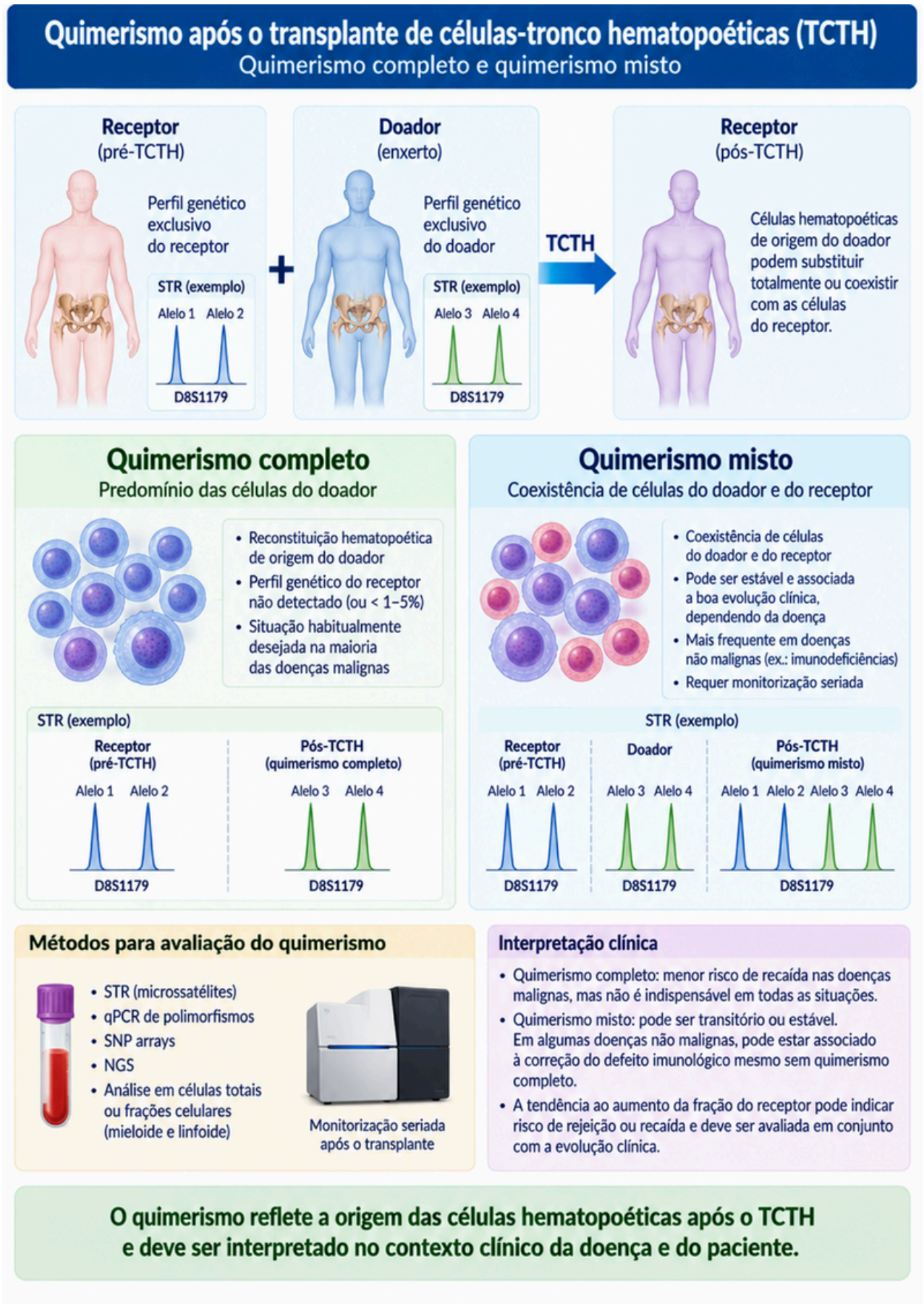


Figura 9. Quimerismo pós TMO

Caso clínico — Quimerismo misto após TCTH

Paciente com **deficiência de adesão leucocitária tipo 1 (LAD-1)**, caracterizada por deficiência de expressão de moléculas de adesão leucocitária, foi submetido a transplante de células-tronco hematopoéticas utilizando sangue de cordão umbilical.

Antes do transplante, apresentava leucocitose importante e expressão muito reduzida de CD11c nos granulócitos (2,7%).

Após o transplante, a análise molecular demonstrou quimerismo misto, indicando a coexistência de células hematopoéticas provenientes do doador e do receptor. Paralelamente, observou-se aumento da expressão de CD11c.
Apesar da persistência de quimerismo misto, houve correção funcional do defeito imunológico e evolução clínica favorável.

O caso demonstra que a presença de quimerismo misto não significa necessariamente falha do transplante. Mesmo com a coexistência de células do doador e do receptor, uma proporção suficiente de células hematopoéticas funcionais provenientes do doador pode proporcionar correção do defeito imunológico.

Na LAD-1, o aumento da expressão das moléculas de adesão leucocitária após o transplante representa uma evidência funcional particularmente importante. Assim, o resultado do quimerismo deve ser interpretado em conjunto com a recuperação imunológica, hematológica e clínica, e não apenas pelo percentual de células provenientes do doador.

Esse exemplo ilustra um princípio fundamental do acompanhamento do TCTH: o significado clínico do quimerismo depende da doença de base e da função das células reconstituídas.

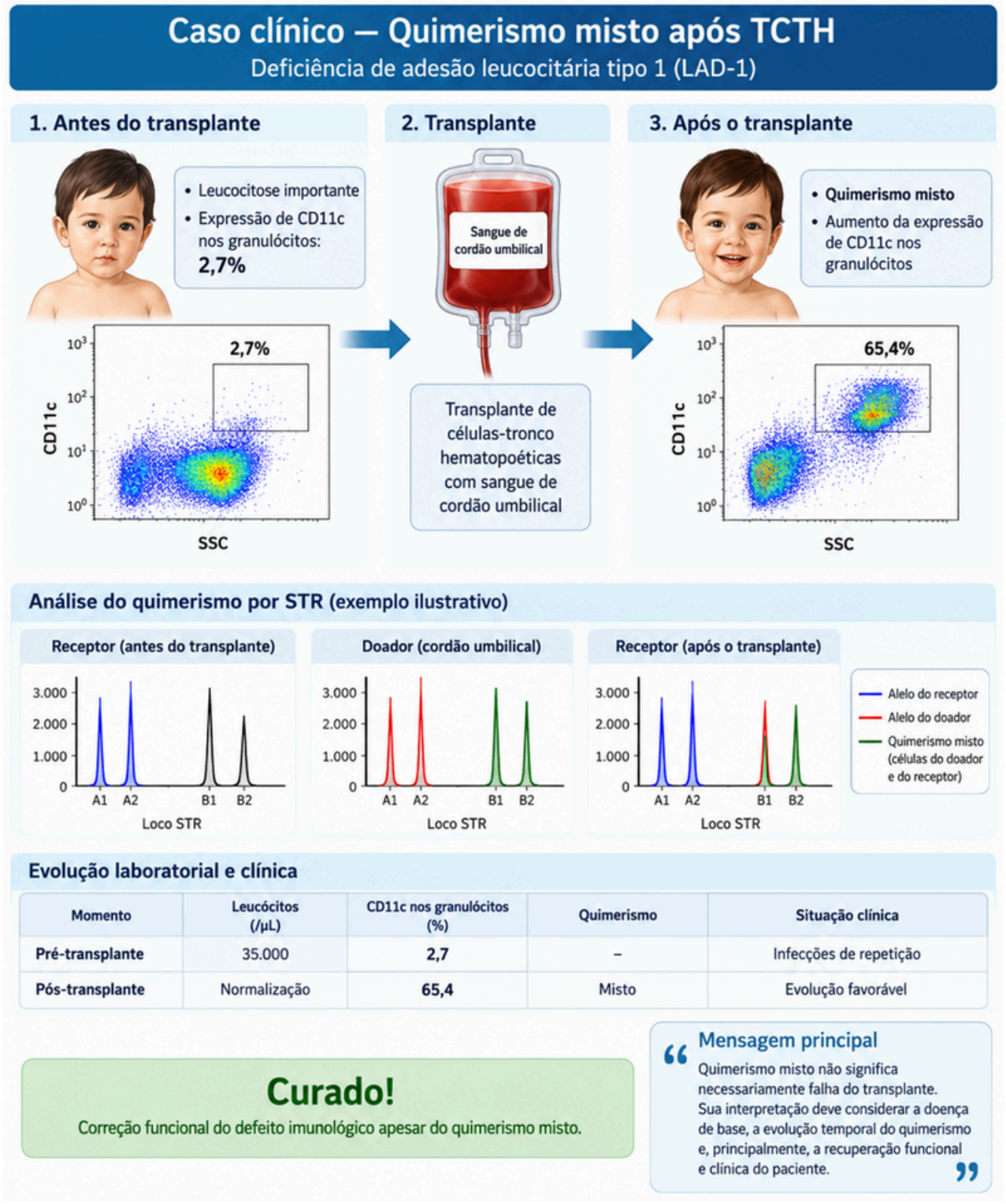


Figura 10. Transplante de células do cordão umbilical em paciente imunodeficiente.

Capítulo 12 – Casos Clínicos de Transplantes

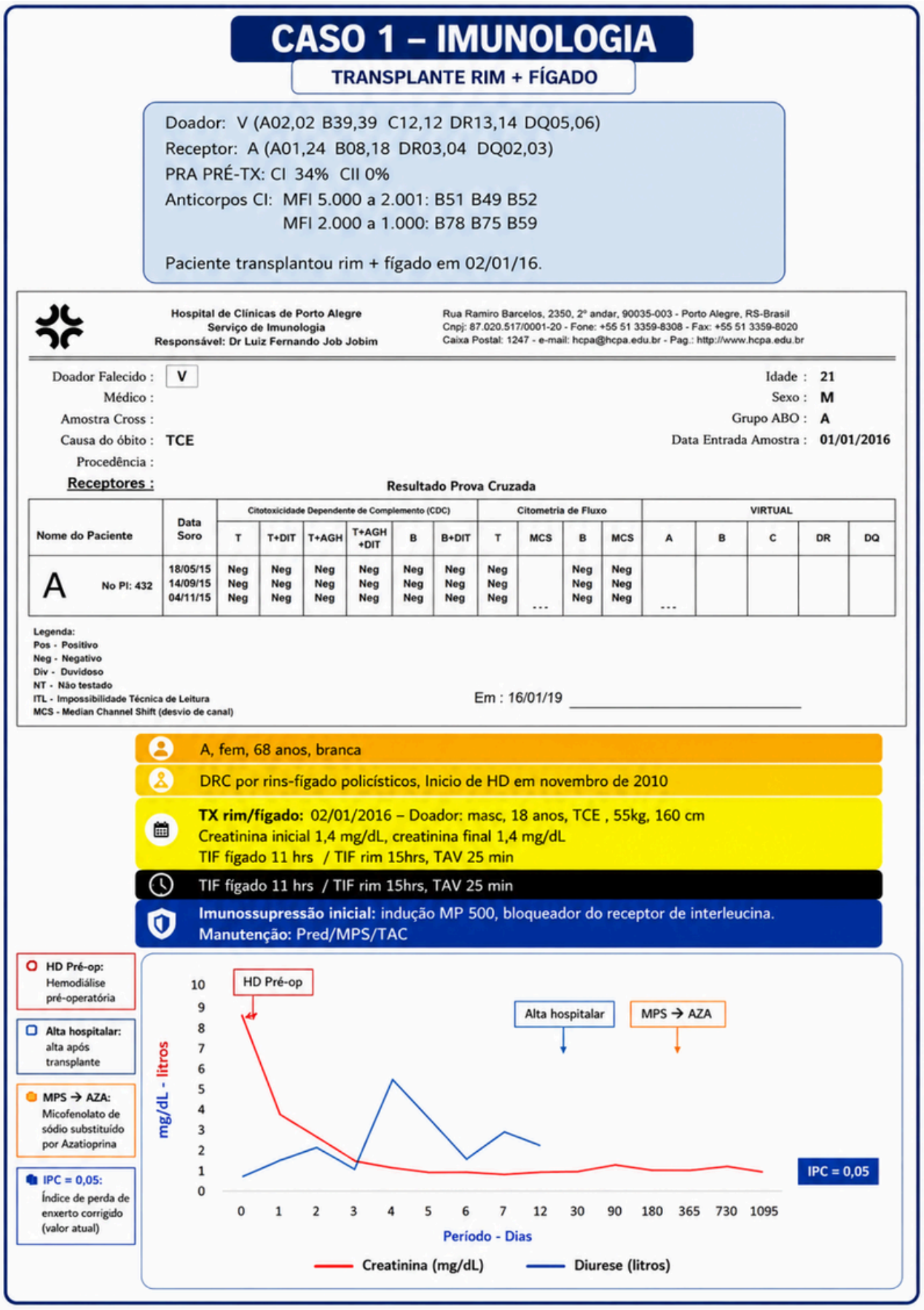


Figura 1. Transplante de rim e fígado sem DSA no pré-transplante

Caso clínico

Paciente feminina, 68 anos, branca, portadora de doença policística renal e hepática, com doença renal crônica e em tratamento por hemodiálise desde novembro de 2010. Em 2 de janeiro de 2016, foi submetida a transplante combinado de rim e fígado.

O doador era um homem jovem, de 18 anos, vítima de traumatismo cranioencefálico, com 55 kg e 1,60 m de altura. Apresentava boa função renal, com creatinina de 1,4 mg/dL tanto na avaliação inicial quanto imediatamente antes da captação dos órgãos. Essas características permitiam classificá-lo como um doador ideal.

O tempo de isquemia fria foi de aproximadamente 11 horas para o fígado e 15 horas para o rim. No transplante renal, o tempo de anastomose vascular foi de 25 minutos.

Avaliação imunológica pré-transplante

A tipagem HLA demonstrava incompatibilidade entre doador e receptor:

Doador: HLA-A02,02; B39,39; C12,12; DR13,14; DQ05,06.
Receptor: HLA-A01,24; B08,18; DR03,04; DQ02,03.

O PRA pré-transplante era de 34% para HLA classe I e 0% para classe II, demonstrando sensibilização prévia contra antígenos HLA de classe I. Entretanto, não foram identificados anticorpos específicos contra o doador (DSA).

Apesar da incompatibilidade HLA, as provas cruzadas realizadas por citotoxicidade dependente de complemento (CDC) e por citometria de fluxo foram negativas nos três soros avaliados.

Portanto, a presença de PRA positivo indicava que a receptora possuía anticorpos contra determinados antígenos HLA da população, mas esses anticorpos não reconheciam os antígenos HLA presentes naquele doador. Esse achado permitiu a realização do transplante sem evidência imunológica de anticorpos pré-formados dirigidos contra o enxerto.

Imunossupressão

A imunossupressão de indução foi realizada com metilprednisolona 500 mg e basiliximabe 20 mg, anticorpo monoclonal bloqueador do receptor da IL-2, administrado no intraoperatório e novamente no quarto dia após o transplante.

A imunossupressão de manutenção foi constituída por prednisona, micofenolato sódico e tacrolimo. A prednisona foi utilizada inicialmente na dose de 20 mg/dia durante o primeiro mês.

Evolução do enxerto renal

A evolução pós-operatória foi excelente. A paciente realizou hemodiálise antes do transplante e apresentava creatinina de 8,87 mg/dL. Já no segundo dia pós-operatório, a creatinina havia diminuído para 1,3 mg/dL, atingindo posteriormente valores próximos de 1,0 mg/dL.

A diurese também foi prontamente estabelecida. No pós-operatório imediato foram registrados aproximadamente 1.300 mL, aumentando posteriormente para cerca de 1.930 mL, com manutenção de volumes adequados nos dias subsequentes.

Não ocorreram episódios de rejeição ou outras intercorrências significativas durante a internação. A paciente recebeu alta hospitalar no 13º dia pós-operatório, com creatinina de 0,8 mg/dL, indicando excelente função do enxerto renal.

A relação proteína/creatinina urinária foi de 0,05, compatível com ausência de proteinúria significativa.

Discussão imunológica

Este caso demonstra um conceito fundamental na avaliação imunológica pré-transplante: PRA positivo não significa necessariamente presença de DSA.

O PRA de classe I de 34% demonstrava que a receptora havia desenvolvido anticorpos contra determinados antígenos HLA. Entretanto, nenhum dos anticorpos identificados era específico contra os antígenos HLA do doador selecionado. Além disso, as provas cruzadas por CDC e citometria de fluxo foram negativas.

Assim, três informações devem ser analisadas conjuntamente antes do transplante:
PRA → grau de sensibilização do receptor

DSA → verifica se existem anticorpos dirigidos especificamente contra o HLA do doador

Prova cruzada → demonstra se os anticorpos presentes no soro do receptor reagem com as células daquele doador

Neste caso, apesar da sensibilização prévia e da incompatibilidade HLA, a ausência de DSA e as provas cruzadas negativas indicavam uma situação imunológica favorável para a realização do transplante. A excelente função renal imediata e a ausência de rejeição durante a evolução inicial foram compatíveis com essa avaliação.

CASO 2 – IMUNOLOGIA

TRANSPLANTE CARDÍACO

Doador: M (A30,68 B51,**76** CO2,07 DR04,16 DQ**05**,08)
Receptor: L (A24,74 B40,42 DR08,11)
PRA PRÉ-TX: CI 0% CII 0%

Paciente transplantou coração em 18/12/16.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Serviço de Imunologia
Responsável: Dr Luiz Fernando Job Jobim

Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2º andar, 90035-003 - Porto Alegre, RS-Brasil
Fone: +55 51 3359-8300 - Fax: +55 51 3359-8308
Caixa Postal: 1247 - e-mail: hcpa@hcpa.edu.br - www.hcpa.edu.br

Doador Falecido: **M** | Idade: **36**
Médico: **Central de Transplantes** | Sexo: **M**
Amostra Cross: **Linfonodos** | Grupo ABO: **M**
Causa do óbito: | Data Entrada Amostra: **17/12/2016**
Procedência:

Receptores:

Resultado Prova Cruzada

Nome do Paciente	Data Soro	Citotoxicidade Dependente de Complemento (CDC)						Citometria de Fluxo				VIRTUAL				
		T	T+DTT	T+AGH	T+AGH +DTT	B	B+DTT	T	MCS	B	MCS	A	B	C	DR	DQ
L	23/03/16 18/12/16	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg		Neg	Neg		B76 1.000 a 2.000			

Legenda:
Pos: Positivo
Neg: Negativo

Citometria de Fluxo: Os valores referem-se ao desvio de canal.

Doador: M (A30,68 B51,**76** CO2,07 DR04,16 DQ**05**,08)
Receptor: L (A24,74 B40,42 DR08,11)

Imprimir Exame

Transfusões Data últ.	Pos	Soro PRA	Tratamento do Soro	Pra Luminex CL I	Pra Luminex CL II	Single CI	Single CII	MIC-A	Obs p/Resultado
POS TX	☐	02/01/19	DSA DQ05 (MFI=12.446)			0%	22%	NT	Anticorpos CI:
POS TX	☑	30/11/18	DSA B76 (MFI=1.621) E DQ05 (MFI=15.048)			11%	22%	NT	Anticorpos CI:
POS TX	☐	02/10/18	DSA B76 (MFI=1.461) E DQ05 (MFI=14.330)			11%	22%	NT	Anticorpos CI:
POS TX	☐	28/08/18	DSA B76 (MFI=3.705) E DQ05 (MFI=16.849)			11%	31%	NT	Anticorpos CI:
POS TX	☐	11/05/18	DSA B76 E DQ05 (MFI 5001 a 10.000)			11%	23%	NT	Anticorpos CI:
POS TX	▒	24/01/18	DSA B76 E DQ05 (MFI 2001 a 5000)			11%	23%	NT	Anticorpos CI:
POS TX	☐	30/11/17	DSA B76 (MFI 2001 a 5000)			11%	0%	Neg	Anticorpos CI:
POS TX	▒	24/07/17	DSA B76 (MFI<2000)			11%	0%	NT	Anticorpos CI:
POS TX	☐	21/03/17	DSA B76 (MFI<2000) E DQ5 (MFI=10.900)			11%	26%	Neg	Anticorpos CI:

PACIENTE FEZ REJEIÇÃO HUMORAL EM 2018.

Figura 2. Transplante cardíaco com presença de anticorpo específico contra o doador (DSA).

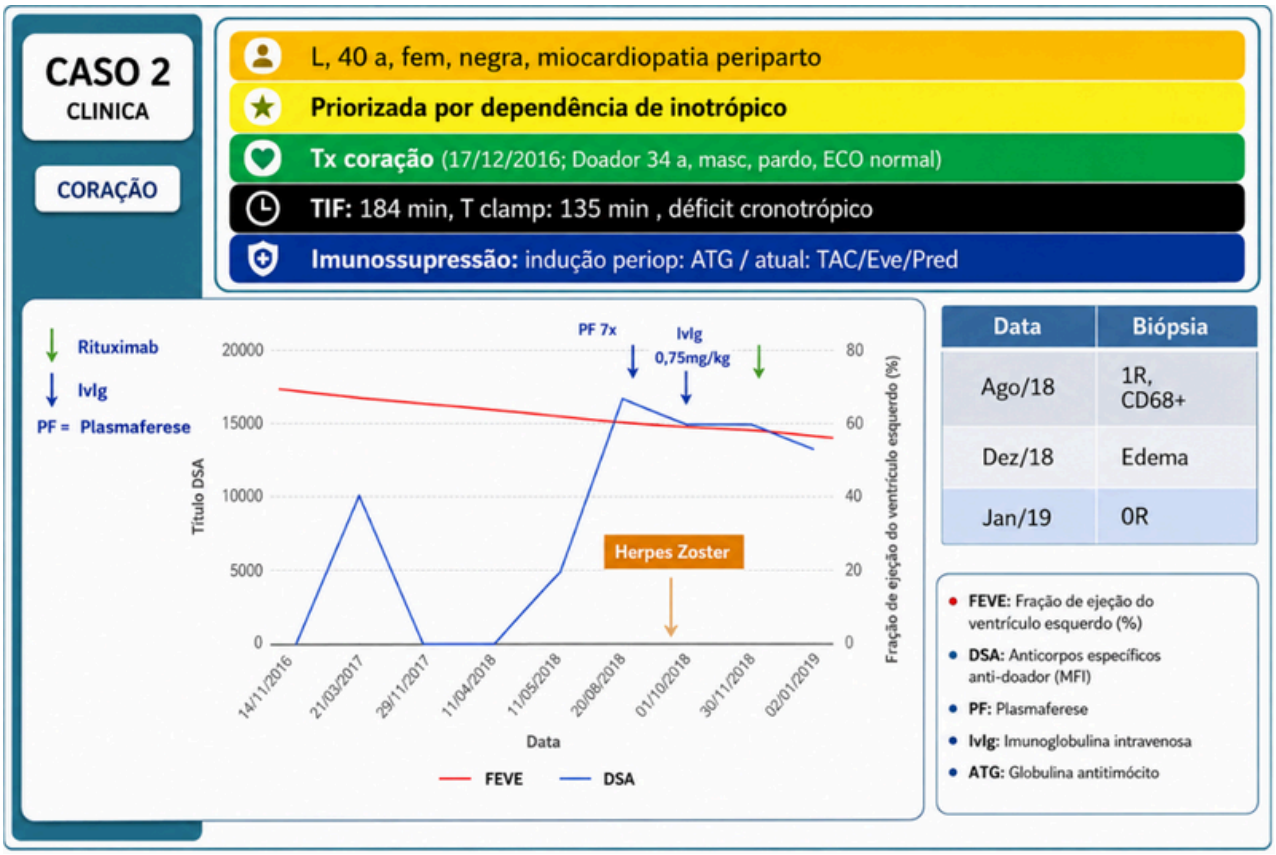


Figura 3. Dinâmica da imunossupressão

Caso clínico

Paciente feminina, 40 anos, negra, portadora de miocardiopatia periparto, com insuficiência cardíaca avançada e necessidade de suporte contínuo com inotrópicos, condição que determinou sua priorização para transplante cardíaco.

Foi submetida a transplante cardíaco em dezembro de 2016. O doador era masculino, 34 anos, com ecocardiograma normal. O tempo de isquemia fria foi de 184 minutos e o tempo de clampeamento aórtico, de 135 minutos. No período pós-operatório inicial apresentou déficit cronotrópico.

A imunossupressão de indução foi realizada com globulina antitimócito (ATG). O esquema de manutenção incluiu tacrolimo, posteriormente associado a everolimo e prednisona.

Avaliação imunológica pré-transplante

A tipagem HLA demonstrava:

Doador: HLA-A30,68; B51,76; C02,07; DR04,16; DQ05,08.
Receptora: HLA-A24,74; B40,42; DR08,11.

O PRA pré-transplante era de 0% para HLA classe I e 0% para classe II, indicando ausência de sensibilização detectável pelo painel utilizado naquele momento.

Entretanto, a análise dos soros demonstrou a presença de anticorpo específico contra o doador (DSA) anti-HLA-B76, inicialmente de baixa intensidade, com MFI inferior a 2.000.

Evolução dos DSA

O acompanhamento imunológico pós-transplante demonstrou persistência do DSA anti-B76. Posteriormente, surgiu um novo anticorpo específico contra o doador, dirigido contra HLA-DQ5.

Esse DSA anti-DQ5 apresentou intensidade elevada, inicialmente com MFI em torno de 10.900, permanecendo detectável durante o acompanhamento.

Ao longo de 2018 ocorreu aumento dos níveis dos DSA. O anti-B76 apresentou valores variáveis e relativamente mais baixos, enquanto o anti-DQ5 atingiu valores elevados, incluindo MFI de 16.849, 14.330 e 15.048 em diferentes avaliações.

A persistência dos DSA, particularmente do anticorpo anti-DQ5 em níveis elevados, foi acompanhada pelo desenvolvimento de rejeição humoral, ou rejeição mediada por anticorpos (AMR), em 2018.

Rejeição e tratamento

Durante a investigação da disfunção do enxerto, a biópsia cardíaca de agosto de 2018 demonstrou rejeição celular 1R e presença de células CD68 positivas. Em dezembro de 2018 foi descrito edema, enquanto a biópsia de janeiro de 2019 foi classificada como 0R.

Diante do quadro de rejeição mediada por anticorpos e da presença persistente de DSA, foram utilizadas estratégias destinadas a reduzir a carga de anticorpos e interferir na resposta humoral, incluindo plasmaférese, imunoglobulina intravenosa (IVIG) e rituximabe.

Discussão imunológica

Este caso demonstra que a avaliação do risco imunológico do transplante não termina no momento da cirurgia. O monitoramento longitudinal dos anticorpos anti-HLA e, particularmente, dos DSA pode revelar alterações importantes durante a evolução do enxerto.

A paciente apresentava PRA pré-transplante de 0% para classes I e II, mas foi posteriormente demonstrado DSA anti-B76 de baixa intensidade. Após o transplante, além da persistência desse anticorpo, surgiu um DSA anti-DQ5, que atingiu valores elevados de MFI.

O caso também ressalta a importância dos anticorpos anti-HLA-DQ no acompanhamento pós-transplante. A presença de um DSA não deve ser interpretada isoladamente pelo valor de MFI; sua persistência, evolução temporal e associação com alterações funcionais e histopatológicas do enxerto são fundamentais para a interpretação clínica.

Conceito essencial

PRA e DSA fornecem informações diferentes. O PRA expressa o grau de sensibilização do receptor frente a um conjunto de antígenos HLA, enquanto o DSA identifica anticorpos dirigidos especificamente contra antígenos HLA presentes no doador.

Após o transplante, o acompanhamento seriado dos DSA pode auxiliar na identificação de pacientes com maior risco de lesão mediada por anticorpos e deve ser interpretado em conjunto com a função do enxerto e os achados da biópsia.



Figura 4. Evolução do caso

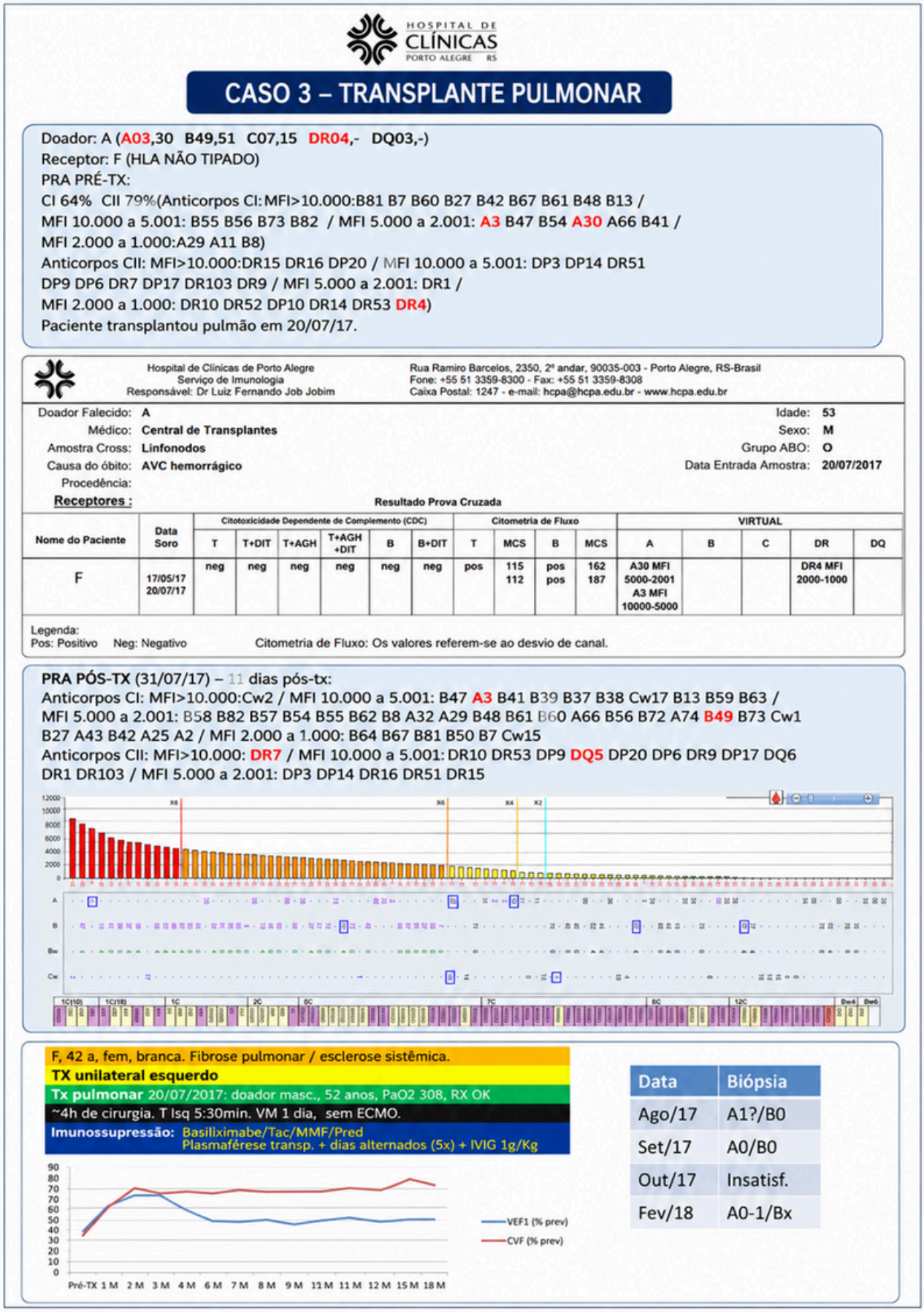


Figura 5. Transplante pulmonar em paciente hipersensibilizada

Caso clínico

Paciente F, feminina, 42 anos, branca, portadora de fibrose pulmonar associada à esclerose sistêmica, com indicação de transplante pulmonar unilateral esquerdo.

O transplante foi realizado em 20 de julho de 2017, utilizando pulmão de doador masculino, 52 anos, com avaliação pulmonar adequada, PaO_2 de 308 mmHg e radiografia de tórax sem alterações relevantes.

O procedimento cirúrgico teve duração aproximada de quatro horas, com tempo de isquemia de 5 horas e 30 minutos. A paciente permaneceu em ventilação mecânica durante o primeiro dia e não necessitou de ECMO.

Avaliação imunológica pré-transplante

A paciente apresentava elevado grau de sensibilização imunológica, com:

PRA classe I: 64%
PRA classe II: 79%

Foram detectados numerosos anticorpos anti-HLA de classes I e II. Entre eles, três correspondiam a antígenos HLA presentes no doador e, portanto, constituíam anticorpos específicos contra o doador (DSA):

anti-HLA-A3: MFI entre 5.001 e 10.000
anti-HLA-A30: MFI entre 2.001 e 5.000
anti-HLA-DR4: MFI entre 1.000 e 2.000

A tipagem HLA do doador era A03,30; B49,51; C07,15; DR04; DQ03. A receptora não havia sido tipada para HLA.

Prova cruzada

Apesar da presença dos DSA, a prova cruzada por citotoxicidade dependente de complemento (CDC) foi negativa.

Entretanto, a prova cruzada por citometria de fluxo foi positiva, tanto para linfócitos T quanto para linfócitos B:

Linfócitos T: MCS 115 no soro histórico e 112 no soro atual.
Linfócitos B: MCS 162 no soro histórico e 187 no soro atual.

Portanto, tratava-se de uma paciente altamente sensibilizada, com DSA pré-formados e prova cruzada por citometria de fluxo positiva, mas CDC negativa.

Conduta imunossupressora

A imunossupressão foi realizada com basiliximabe, tacrolimo, micofenolato de mofetila e prednisona.

O basiliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra a cadeia α do receptor da IL-2 (CD25), reduzindo a ativação e proliferação dos linfócitos T.

Em razão do elevado risco imunológico, foi também realizada plasmaférese no transoperatório e posteriormente em dias alternados, totalizando cinco sessões, associada à imunoglobulina intravenosa (IVIG) na dose de 1 g/kg.

Monitoramento dos DSA após o transplante

Onze dias após o transplante, em 31/07/2017, foi realizada nova pesquisa de anticorpos anti-HLA.

O DSA anti-A3 permaneceu detectável, com MFI entre 5.001 e 10.000.

Por outro lado, os DSA anti-A30 e anti-DR4 deixaram de ser detectados. Surgiu, entretanto, um novo DSA anti-B49, com MFI entre 2.001 e 5.000.

Assim, a evolução imunológica pode ser resumida:

Pré-TX: A3 + A30 + DR4
Plasmaférese + IVIG + imunossupressão
11 dias pós-TX: A3 persiste + desaparecem A30 e DR4 + surge B49

O painel pós-transplante do material original confirma A3 na faixa de MFI 5.001–10.000 e B49 na faixa de 2.001–5.000.

Evolução clínica e biópsias pulmonares

A função pulmonar apresentou melhora importante após o transplante. O VEF1, que correspondia a 42% do previsto antes do transplante, atingiu 61% no primeiro mês e 68% no segundo e terceiro meses. A CVF aumentou de 39% do previsto no pré-transplante para 60% no primeiro mês e 73% no segundo mês.

A biópsia pulmonar realizada em agosto de 2017 mostrou discreta infiltração perivascular, classificada como A1, sem infiltração peribrônquica significativa (B0). Em setembro, a biópsia mostrou A0/B0. A amostra de outubro foi insatisfatória. Em fevereiro de 2018, foi registrada como A0–1/Bx.

A paciente apresentou boa evolução clínica e funcional apesar do elevado grau de sensibilização, da presença de DSA pré-formados e da prova cruzada positiva por citometria de fluxo.

Discussão imunológica

Este caso é particularmente didático porque demonstra que CDC e citometria de fluxo não possuem a mesma sensibilidade.

A CDC foi negativa, indicando ausência de atividade citotóxica detectável pelo método. A citometria de fluxo, mais sensível para detectar anticorpos ligados aos linfócitos do doador, foi positiva para células T e B.

A combinação de PRA elevado + DSA pré-formados + crossmatch por citometria positivo caracterizava uma situação de elevado risco imunológico. Ainda assim, o transplante foi realizado com estratégia imunossupressora intensiva e redução de anticorpos por plasmaférese e IVIG.

A evolução também demonstra que os DSA são dinâmicos: alguns anticorpos pré-formados desapareceram, um permaneceu detectável e outro DSA passou a ser identificado após o transplante. Por isso, a avaliação imunológica não deve terminar no momento da cirurgia, sendo fundamental o acompanhamento dos DSA após o transplante.

Conceito essencial

Este caso reúne quatro elementos importantes do transplante em receptor sensibilizado:

PRA elevado → DSA pré-formados → CDC negativa, mas citometria positiva → transplante com manejo imunológico intensivo e monitoramento pós-transplante.

A boa evolução clínica demonstra também que a presença de DSA ou uma prova cruzada por citometria positiva não equivale, isoladamente, a rejeição clínica do enxerto. Esses resultados precisam ser interpretados juntamente com função pulmonar, evolução dos anticorpos e achados histopatológicos.

CASO 4

Doador: J (A 02,31 B 15,51 C 01,16 DR 04,16 DQ 05,08)
Receptor: C (HLA NÃO TIPADO)
PRA PRÉ-TX: CI 0% CII 0%
Paciente transplantou coração em 17/08/16.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Serviço de Imunologia
Responsável: Dr Luiz Fernando Job Jobim

Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2º andar, 90035-003 - Porto Alegre, RS-Brasil
Fone: +55 51 3359-8300 - Fax: +55 51 3359-8020
Caixa Postal: 1247 - e-mail: hcpa@hcpa.edu.br - www.hcpa.edu.br

Doador Falecido: **J Jonas** Nº PI : **46305** RGCT : Idade: **29**
Médico : Sexo: **M**
Amostra Cross : Grupo ABO :
Causa do óbito : Data Entrada Amostra: **17/08/2016**
Procedência :
Receptores :

Resultado Prova Cruzada

Nome do Paciente	Data Soro	Citotoxicidade Dependente de Complemento (CDC)						Citometria de Fluxo				VIRTUAL				
		T	T+DIT	T+AGH	T+AGH +DIT	B	B+DIT	T	MCS	B	MCS	A	B	C	DR	DQ
C	17/08/16	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		POS	175					

Legenda:
Pos: Positivo Neg: Negativo

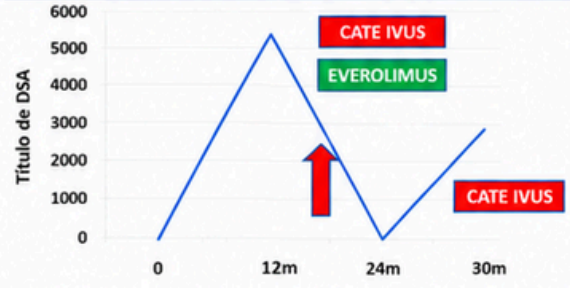
Citometria de Fluxo: Os valores referem-se ao desvio de canal

PRAs pós-tx:

Data últ. s	PRA	Tratamento do Soro	CL I	CL II	CI	CII	MIC-A	Obs p/Resultado
☐	21/01/19	DSA DQ05 (MFI=2642)			0%	26%	NT	Anticorpos CII:
☐	03/09/18				0%	0%	NT	Anticorpos CII:
☒	10/01/18	DSA DQ05 (MFI 5001 a 10.000)			0%	44%	NT	Anticorpos CII:
☒	24/05/17	DSA DQ05 (MFI 5001 a 10.000)			0%	26%	sem ki	Anticorpos CII:
☐								
☒	29/07/16	SORO PRÉ TRANSPLANTE			0%	0%	sem ki	

PACIENTE NÃO FEZ REJEIÇÃO, MAS TEVE DOENÇA VASCULAR DO ENXERTO.

C, masc, branco. Cardiomiopatia dilatada familiar
Priorizado por dependência de inotrópico
Tx coração (17/08/2016), doador fem, 38 anos, ECO normal
TIF: 255 min, T clamp: 135 min, sem intercorrências
Imunossupressão: ATG/Tac/MFS /Pred



Data	Biópsia
Ago/17	A1?/B0
Set/17	A0/B0
Out/17	Insatisf.
Fev/18	A0-1/Bx

Figura 6. Transplante cardíaco com DSA no pré-transplante.

Caso clínico e avaliação imunológica pré-transplante

O receptor C recebeu um coração do doador J, em 17 de agosto de 2016. O painel pré-transplante do receptor era de 0% contra os antígenos HLA de classe I e 0% contra os de classe II, portanto sem presença de anticorpos anti-HLA detectáveis.

A prova cruzada por CDC foi negativa, enquanto a prova cruzada por citometria de fluxo foi positiva apenas para os linfócitos B, com MCS (desvio de canal) de 175. Neste caso, foi testado apenas o soro atual.

Acompanhamento pós-transplante

Podemos observar o acompanhamento da presença de anticorpos no período pós-transplante. O primeiro teste apresentado foi realizado aproximadamente nove meses após o transplante, em maio de 2017, quando surgiu um anticorpo específico contra o doador (DSA) anti-DQ5, com intensidade de fluorescência (MFI) entre 5.001 e 10.000.

O DSA anti-DQ5 permaneceu detectável no soro de janeiro de 2018, também com MFI entre 5.001 e 10.000.

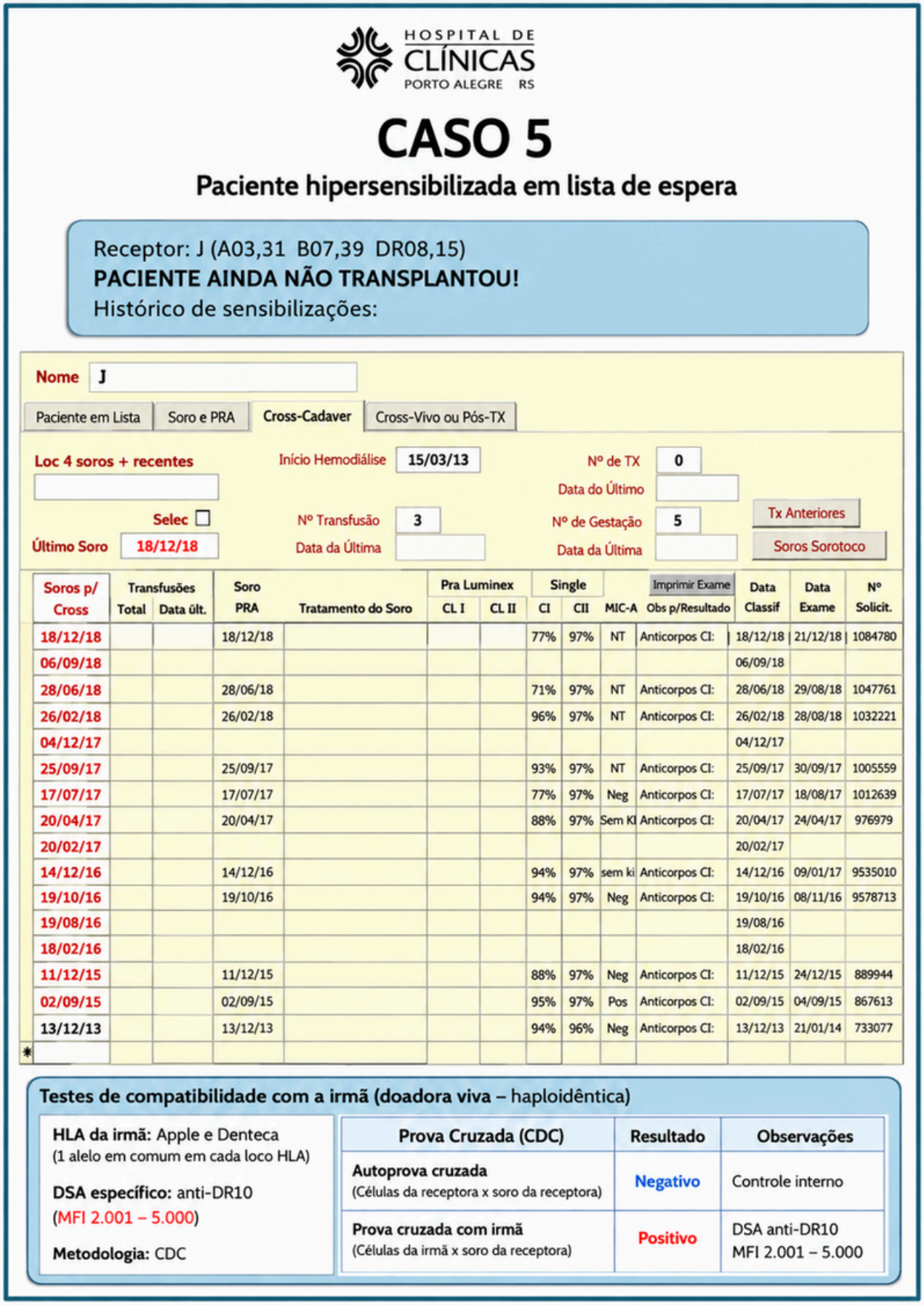
No exame de setembro de 2018, o DSA tornou-se indetectável.

No soro mais recente, de 21 de janeiro de 2019, o DSA anti-DQ5 reapareceu, porém em menor intensidade, com MFI de 2.642.

O paciente não apresentou rejeição, mas desenvolveu doença vascular do enxerto.

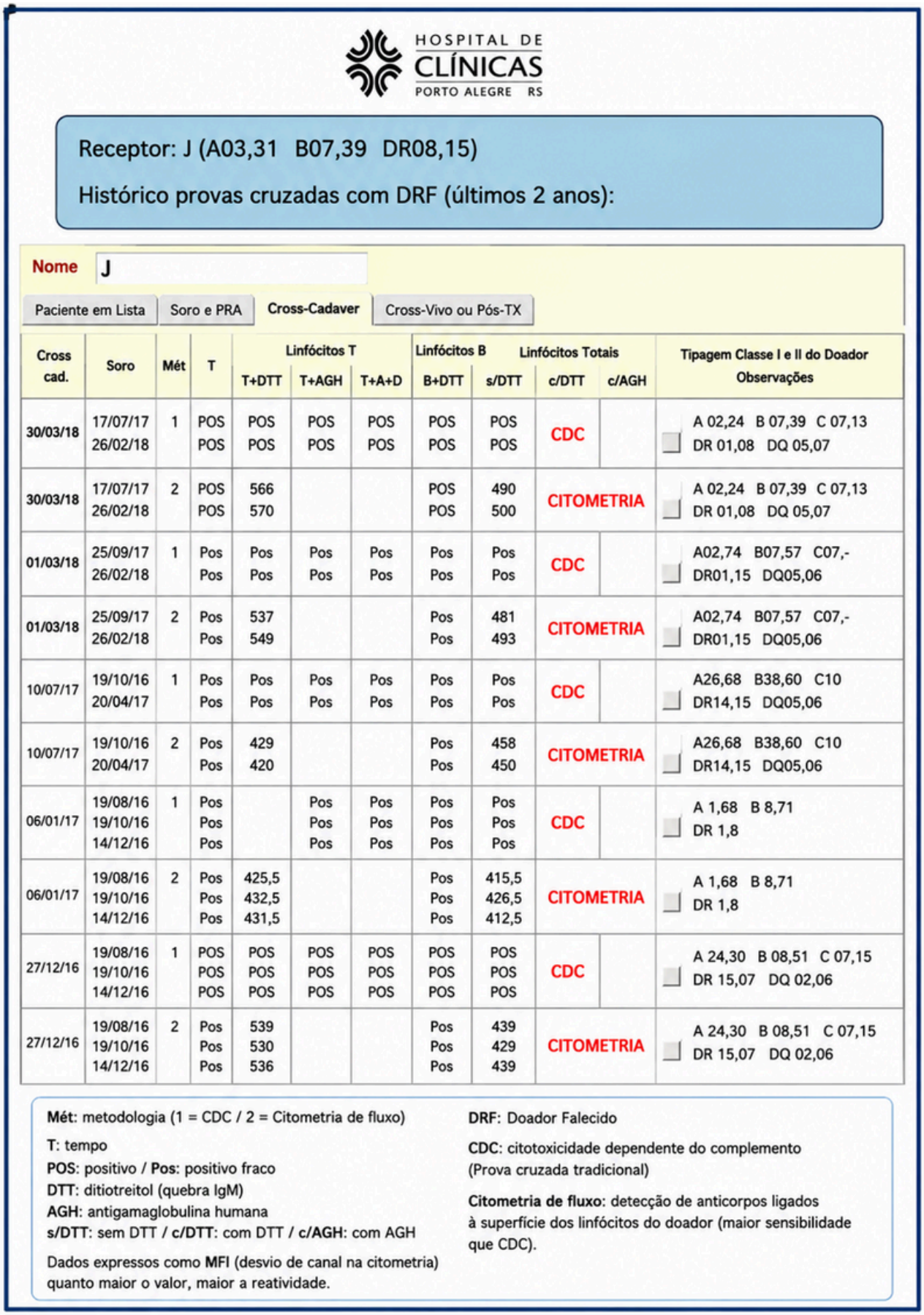
Resumo

PRA pré-TX 0% / 0% → DSA anti-DQ5 de novo → persistência do DSA → negativação transitória → reaparecimento em menor intensidade → doença vascular do enxerto, sem rejeição documentada.



Soros p/ Cross	Transfusões Total	Transfusões Data últ.	Soro PRA	Tratamento do Soro	Pra Luminex CL I	Pra Luminex CL II	Single CI	Single CII	MIC-A	Imprimir Exame Obs p/Resultado	Data Classif	Data Exame	Nº Solicit.
18/12/18			18/12/18				77%	97%	NT	Anticorpos CI:	18/12/18	21/12/18	1084780
06/09/18											06/09/18		
28/06/18			28/06/18				71%	97%	NT	Anticorpos CI:	28/06/18	29/08/18	1047761
26/02/18			26/02/18				96%	97%	NT	Anticorpos CI:	26/02/18	28/08/18	1032221
04/12/17											04/12/17		
25/09/17			25/09/17				93%	97%	NT	Anticorpos CI:	25/09/17	30/09/17	1005559
17/07/17			17/07/17				77%	97%	Neg	Anticorpos CI:	17/07/17	18/08/17	1012639
20/04/17			20/04/17				88%	97%	Sem KI	Anticorpos CI:	20/04/17	24/04/17	976979
20/02/17											20/02/17		
14/12/16			14/12/16				94%	97%	sem ki	Anticorpos CI:	14/12/16	09/01/17	9535010
19/10/16			19/10/16				94%	97%	Neg	Anticorpos CI:	19/10/16	08/11/16	9578713
19/08/16											19/08/16		
18/02/16											18/02/16		
11/12/15			11/12/15				88%	97%	Neg	Anticorpos CI:	11/12/15	24/12/15	889944
02/09/15			02/09/15				95%	97%	Pos	Anticorpos CI:	02/09/15	04/09/15	867613
13/12/13			13/12/13				94%	96%	Neg	Anticorpos CI:	13/12/13	21/01/14	733077

Figura 7. Paciente hipersensibilizada em lista de espera não consegue doador.



HOSPITAL DE CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS

Receptor: J (A03,31 B07,39 DR08,15)

Histórico provas cruzadas com DRF (últimos 2 anos):

Nome J

Paciente em Lista | Soro e PRA | **Cross-Cadaver** | Cross-Vivo ou Pós-TX

Cross cad.	Soro	Mét	T	Linfócitos T			Linfócitos B	Linfócitos Totais			Tipagem Classe I e II do Doador Observações
				T+DTT	T+AGH	T+A+D	B+DTT	s/DTT	c/DTT	c/AGH	
30/03/18	17/07/17 26/02/18	1	POS POS	POS POS	POS POS	POS POS	POS POS	POS POS	CDC		A 02,24 B 07,39 C 07,13 DR 01,08 DQ 05,07
30/03/18	17/07/17 26/02/18	2	POS POS	566 570			POS POS	490 500	CITOMETRIA		A 02,24 B 07,39 C 07,13 DR 01,08 DQ 05,07
01/03/18	25/09/17 26/02/18	1	Pos Pos	Pos Pos	Pos Pos	Pos Pos	Pos Pos	Pos Pos	CDC		A02,74 B07,57 C07,- DR01,15 DQ05,06
01/03/18	25/09/17 26/02/18	2	Pos Pos	537 549			Pos Pos	481 493	CITOMETRIA		A02,74 B07,57 C07,- DR01,15 DQ05,06
10/07/17	19/10/16 20/04/17	1	Pos Pos	Pos Pos	Pos Pos	Pos Pos	Pos Pos	Pos Pos	CDC		A26,68 B38,60 C10 DR14,15 DQ05,06
10/07/17	19/10/16 20/04/17	2	Pos Pos	429 420			Pos Pos	458 450	CITOMETRIA		A26,68 B38,60 C10 DR14,15 DQ05,06
06/01/17	19/08/16 19/10/16 14/12/16	1	Pos Pos Pos		Pos Pos Pos	Pos Pos Pos	Pos Pos Pos	Pos Pos Pos	CDC		A 1,68 B 8,71 DR 1,8
06/01/17	19/08/16 19/10/16 14/12/16	2	Pos Pos Pos	425,5 432,5 431,5			Pos Pos Pos	415,5 426,5 412,5	CITOMETRIA		A 1,68 B 8,71 DR 1,8
27/12/16	19/08/16 19/10/16 14/12/16	1	POS POS POS	POS POS POS	POS POS POS	POS POS POS	POS POS POS	POS POS POS	CDC		A 24,30 B 08,51 C 07,15 DR 15,07 DQ 02,06
27/12/16	19/08/16 19/10/16 14/12/16	2	Pos Pos Pos	539 530 536			Pos Pos Pos	439 429 439	CITOMETRIA		A 24,30 B 08,51 C 07,15 DR 15,07 DQ 02,06

Mét: metodologia (1 = CDC / 2 = Citometria de fluxo)

T: tempo
POS: positivo / **Pos**: positivo fraco
DTT: ditiotreitol (quebra IgM)
AGH: antigamaglobulina humana
s/DTT: sem DTT / **c/DTT**: com DTT / **c/AGH**: com AGH

Dados expressos como **MFI** (desvio de canal na citometria) quanto maior o valor, maior a reatividade.

DRF: Doador Falecido

CDC: citotoxicidade dependente do complemento (Prova cruzada tradicional)

Citometria de fluxo: detecção de anticorpos ligados à superfície dos linfócitos do doador (maior sensibilidade que CDC).

Figura 8. Histórico de provas cruzadas com doadores falecidos

HOSPITAL DE CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS

Receptor: J (A03,31 B07,39 DR08,15)

Histórico provas cruzadas com possível DRV (irmã):

Prova Cruzada Inicial e Tipagem HLA

NOME	Nº Solic	Parentesco	ABO	Id	Sexo	Raça	Soro do Receptor	Cross s/DTT T / B	Mét	Classe I - A	Classe I - B	Mét	Classe II - DR	CI
J		Receptor	A	47	F	C			(1)	A03,31	B07,39	(4)	DR08,15	
C		Irma	A	44	F	C			(1)	A*03,A*66	B*07 B*58	(4)	DRB1*10 DRB1*15	

Prova Cruzada Pré-Transplante

NOME	Parentesco	ABO	Id	Sexo	Raça	Soro Receptor		Mét	T	Linfócitos T		T+AGH + DTT	Linfócitos B		Linfócitos B s DTT
						Atual	Histórico			T+DTT	T+AGH		B	B+DTT	
J	Receptor	A	47	F	C	27/12/17	20/04/17	(1)	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	
C	Irma	A	44	F	C	27/12/17	20/04/17	(1)	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	

Anticorpos CI:

MFI>10.000: B78 Cw2 B50 B46 B47 B71 B35

MFI 10.000 a 5.001: Cw1 B75 B56 B62 Cw17 B72 Cw4 Cw8 Cw10 B59 Cw6 B13 Cw9 Cw14 Cw16 B41 A1 B18 A80 B77 Cw12

MFI 5.000 a 2.001: Cw18 B60 B82 B61 B65 B64 B53 B52

MFI 2.000 a 1.000:

Anticorpos CII:

MFI>10.000: DR12 DR1 DR11 DR18 DR14 DR7

MFI 10.000 a 5.001: DR17 DQ6 DR9 DR52 DR103

MFI 5.000 a 2.001: DP4 DR4 DP2 DR13 DP28 DP18 DP10 DR10 DQ8 DQ9 DQ7

MFI 2.000 a 1.000: DR16 DQ2

OBS: Não temos tipagem dos locos C, DQ e DP!

Figura 9. Prova cruzada com doador vivo (irmã)

Caso clínico

Podemos observar o histórico de sensibilização da paciente, que está em lista de espera para transplante renal desde 2013. A paciente apresenta histórico de três transfusões, cinco gestações e nenhum transplante prévio. Todos os soros testados para o painel indicam hipersensibilização da paciente, tanto para antígenos HLA de classe I quanto de classe II.

A sensibilização dessa paciente também pode ser observada pelo histórico de provas cruzadas com doadores falecidos, realizadas nos últimos dois anos. Tanto nas provas cruzadas por CDC quanto por citometria de fluxo, todas as provas foram positivas ao longo desses dois anos. Na citometria de fluxo, como pode ser observado, os valores de desvio de canal (MCS) foram sempre bastante elevados.

A paciente realizou também testes de compatibilidade com a irmã, potencial doadora viva, sendo haploidêntica, isto é, apresentando um alelo em comum em cada locus HLA avaliado. A paciente apresentava um anticorpo específico contra o doador (DSA) anti-DR10, com intensidade de fluorescência (MFI) entre 2.001 e 5.000 contra a irmã.

Foi realizada prova cruzada pela metodologia CDC. A autoprova cruzada, utilizando células da própria receptora contra seu soro, foi negativa, enquanto a prova cruzada utilizando células da irmã foi positiva.

Conclusão: trata-se de uma paciente altamente sensibilizada, com amplo repertório de anticorpos anti-HLA e repetidas provas cruzadas positivas, o que dificulta significativamente a identificação de um doador imunologicamente compatível.

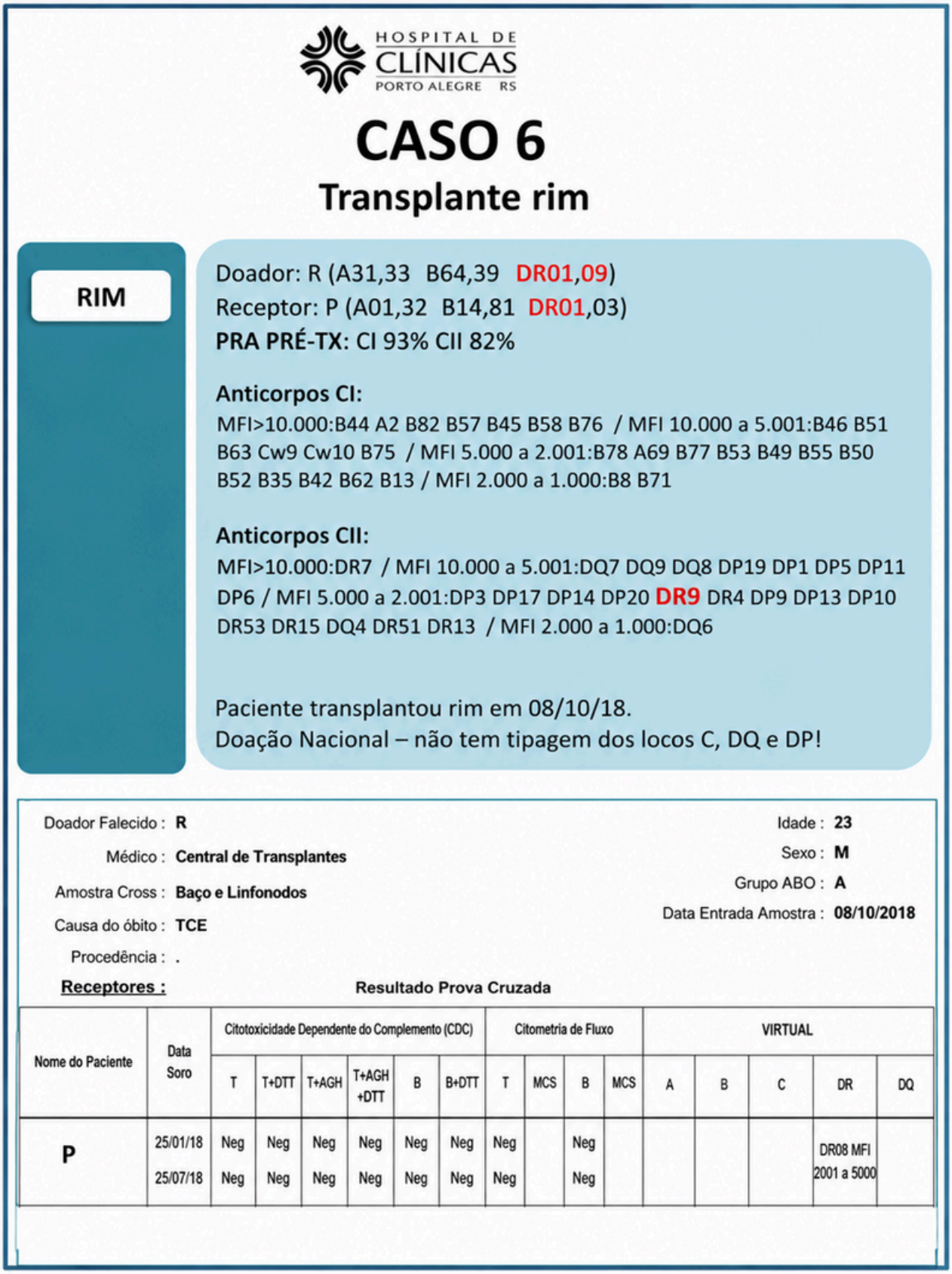


Figura 10. Segundo transplante renal em paciente hipersensibilizada.

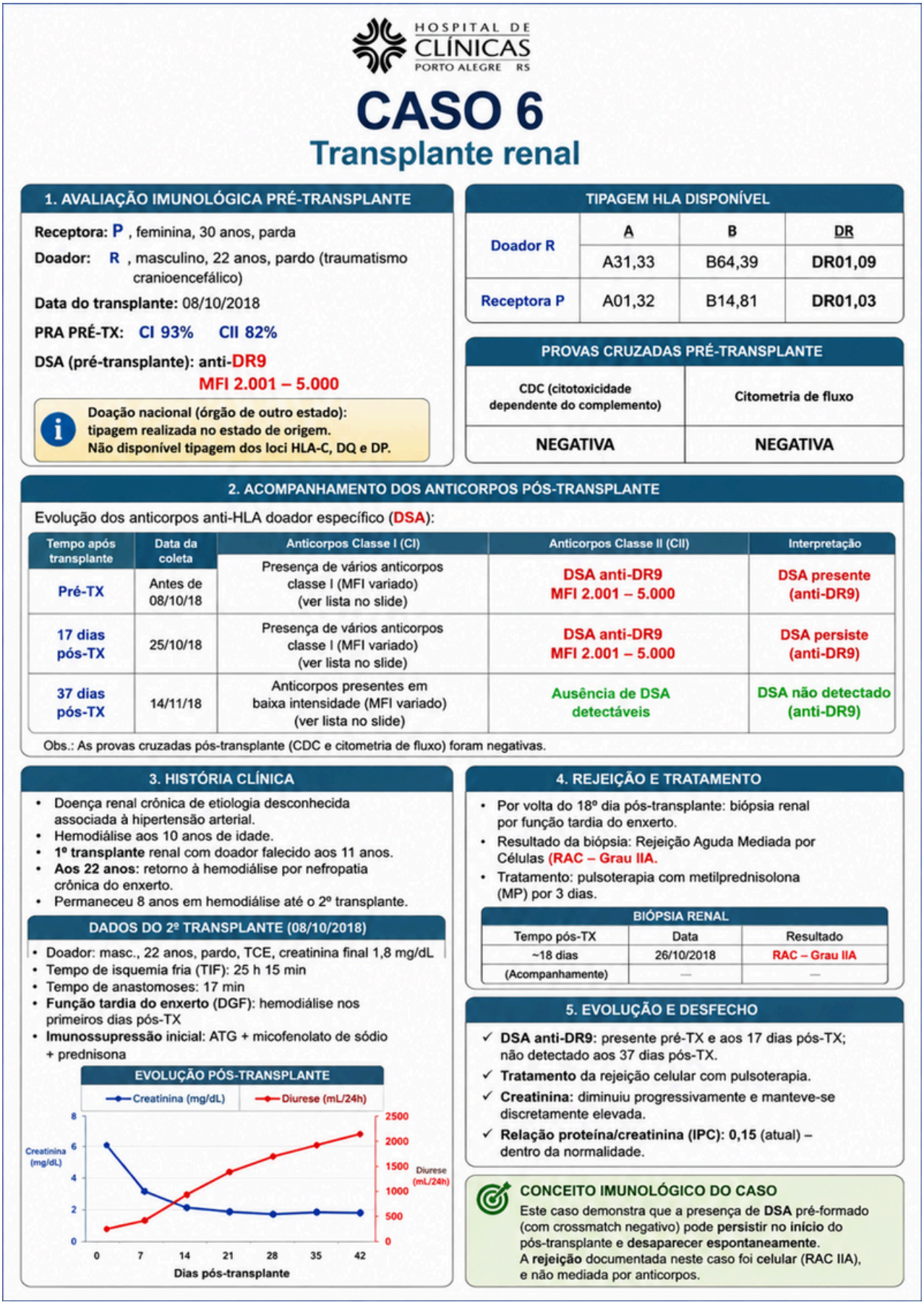


Figura 11. Evolução do transplante

História clínica

Paciente P, feminina, 30 anos, parda, com doença renal crônica de etiologia desconhecida associada à hipertensão arterial.

Iniciou hemodiálise aos 10 anos de idade e recebeu seu primeiro transplante renal com doador falecido aos 11 anos. Aos 22 anos, retornou à hemodiálise devido à nefropatia crônica do enxerto, permanecendo em terapia renal substitutiva durante mais oito anos. Esses antecedentes constam do slide clínico.

O segundo transplante renal foi realizado em 08/10/2018, com rim de doador falecido, masculino, 22 anos, vítima de traumatismo cranioencefálico, com creatinina final de 1,8 mg/dL.

O tempo de isquemia fria foi de 25 horas e 15 minutos, e o tempo de anastomoses, 17 minutos. Houve função tardia do enxerto (DGF), sendo necessária hemodiálise nos primeiros dias após o transplante.

A imunossupressão incluiu ATG, micofenolato de sódio e prednisona.

Rejeição celular aguda

Por volta do 18º dia pós-transplante, foi realizada biópsia renal, que demonstrou rejeição aguda mediada por células, grau IIA (RAC IIA).

A paciente foi tratada com pulsoterapia com metilprednisolona por três dias. O material original registra “Bx: RAC IIA” e “Pulso de MP 3X”.

A creatinina apresentou redução progressiva e o volume urinário aumentou. Posteriormente, os DSA desapareceram, não sendo mais detectados no 37º dia após o transplante.

Ao final do acompanhamento apresentado, a creatinina permanecia discretamente elevada, enquanto a relação proteína/creatinina urinária (IPC) era 0,15, indicando baixa proteinúria.

Conceito imunológico do caso

Este caso é particularmente interessante porque separa dois fenômenos imunológicos:

DSA anti-DR9 pré-formado + crossmatch negativo → persistência transitória do DSA após o transplante → desaparecimento do DSA aos 37 dias

Ao mesmo tempo, ocorreu rejeição aguda mediada por células (RAC IIA).

Portanto, o episódio de rejeição documentado pela biópsia foi celular, e não deve ser classificado simplesmente como rejeição mediada por anticorpos apenas porque havia DSA circulante. Esse é um excelente caso para mostrar aos alunos que presença de DSA e rejeição celular podem coexistir, e que a classificação da rejeição depende da integração dos dados imunológicos com a biópsia do enxerto.

Avaliação imunológica pré-transplante

A receptora P recebeu um rim do doador R em 8 de outubro de 2018.

Tratava-se de uma paciente altamente sensibilizada, com:
PRA classe I: 93%
PRA classe II: 82%

Antes do transplante, apresentava anticorpo específico contra o doador (DSA) anti-DR9, com intensidade de fluorescência (MFI) entre 2.001 e 5.000.

A tipagem HLA disponível era:
Doador R: A31,33; B64,39; DR01,09
Receptora P: A01,32; B14,81; DR01,03

Como se tratava de doação nacional, a tipagem HLA havia sido realizada no estado de origem e não estavam disponíveis as tipagens dos loci HLA-C, HLA-DQ e HLA-DP.

Apesar da presença do DSA anti-DR9, as provas cruzadas por CDC e por citometria de fluxo foram negativas.

Evolução dos anticorpos após o transplante

O primeiro controle foi realizado 17 dias após o transplante. O DSA anti-DR9 permaneceu detectável, com MFI entre 2.001 e 5.000, portanto na mesma faixa observada antes do transplante.

No controle realizado 37 dias após o transplante, entretanto, não foram mais detectados DSA.

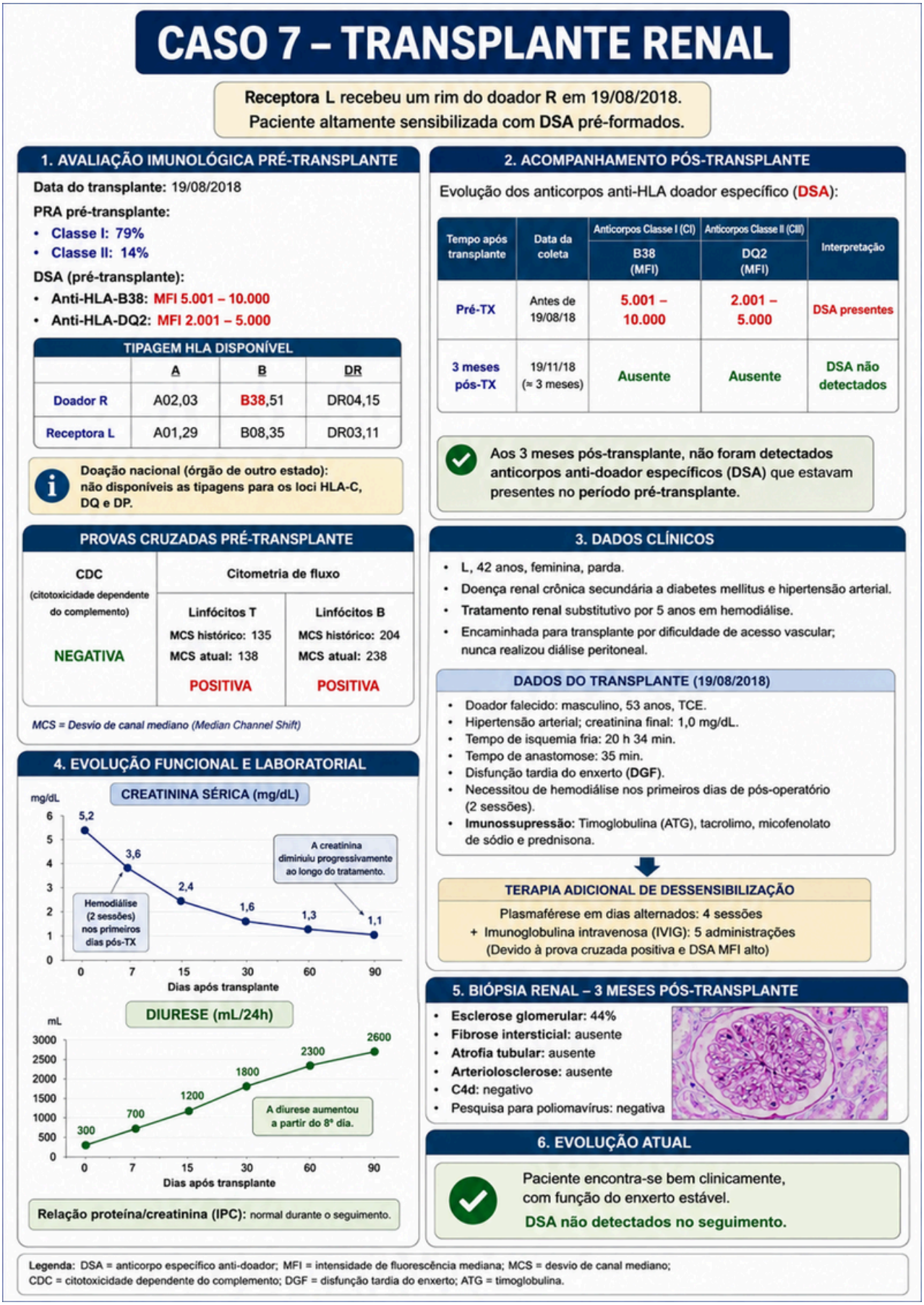


Figura 12. Transplante renal em paciente hipersensibilizada e com DSA

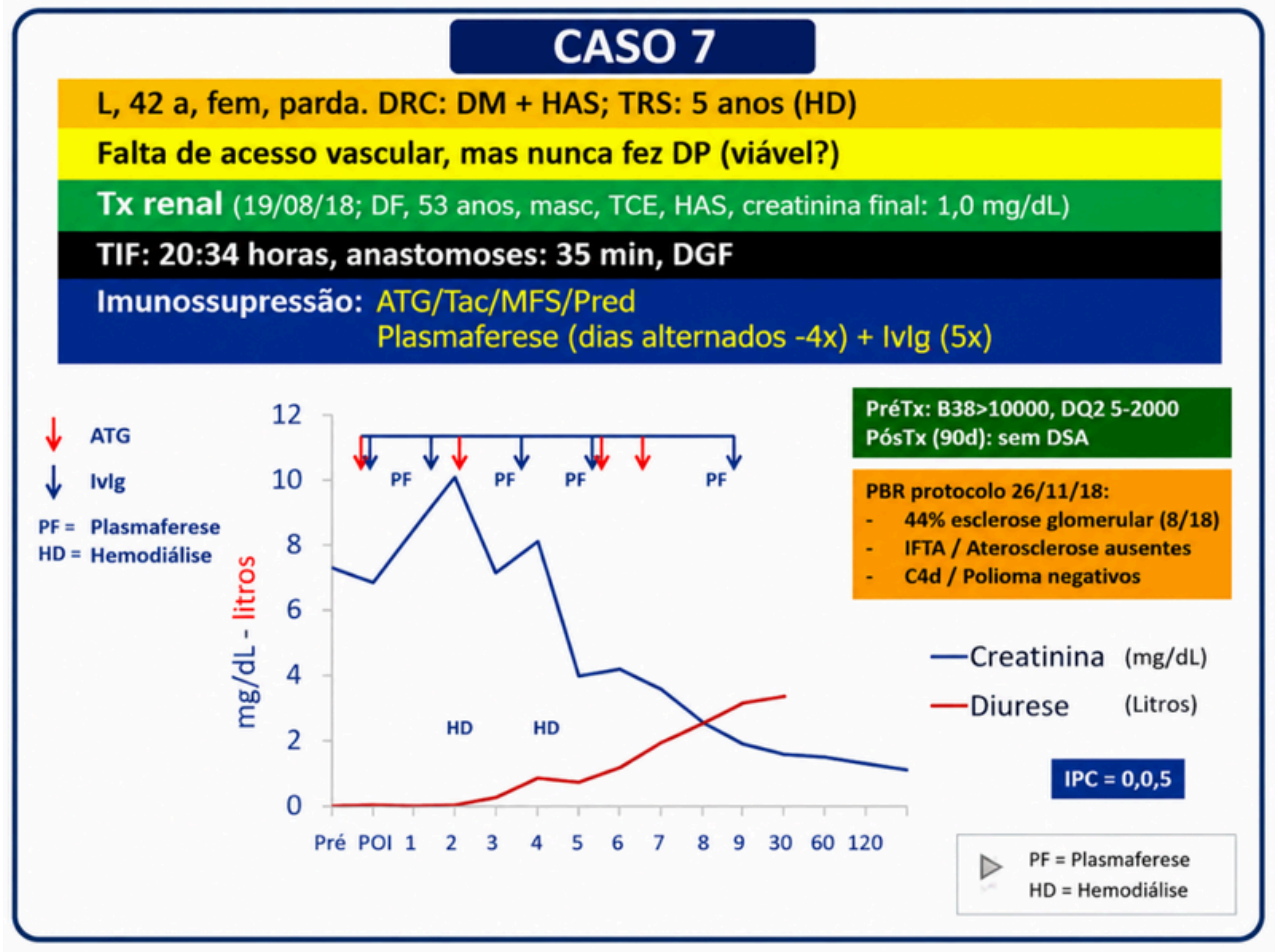


Figura 13. Imunossupressão e evolução da creatinina

História clínica

A receptora L recebeu um rim do doador R, em 19 de agosto de 2018. O painel pré-transplante da receptora era de 79% contra antígenos HLA de classe I e 14% contra antígenos HLA de classe II.

A receptora apresentava dois anticorpos específicos contra o doador (DSA): anti-HLA-B38, com intensidade de fluorescência (MFI) entre 5.001 e 10.000, e anti-HLA-DQ2, com MFI entre 2.001 e 5.000.

A prova cruzada por CDC foi negativa. A prova cruzada por citometria de fluxo foi positiva para linfócitos T, com desvio de canal (MCS) de 135 no soro histórico e 138 no soro atual. Também foi positiva para linfócitos B, com MCS de 204 no soro histórico e 238 no soro atual.

Acompanhamento pós-transplante

Na figura podemos observar o acompanhamento imunológico no período pós-transplante. Três meses após o transplante, não existia a presença dos anticorpos específicos contra o doador (DSA) que estavam presentes no período pré-transplante.

Evolução clínica

Paciente L, 42 anos, feminina, parda, com doença renal crônica secundária a diabetes mellitus e hipertensão arterial. Permaneceu durante cinco anos em tratamento renal substitutivo por hemodiálise. Foi encaminhada para transplante devido à dificuldade de acesso vascular e nunca realizou diálise peritoneal.

O transplante renal foi realizado em 19 de agosto de 2018, com doador falecido, masculino, 53 anos, cuja causa do óbito foi traumatismo cranioencefálico. O doador apresentava hipertensão arterial e creatinina de 1 mg/dL.

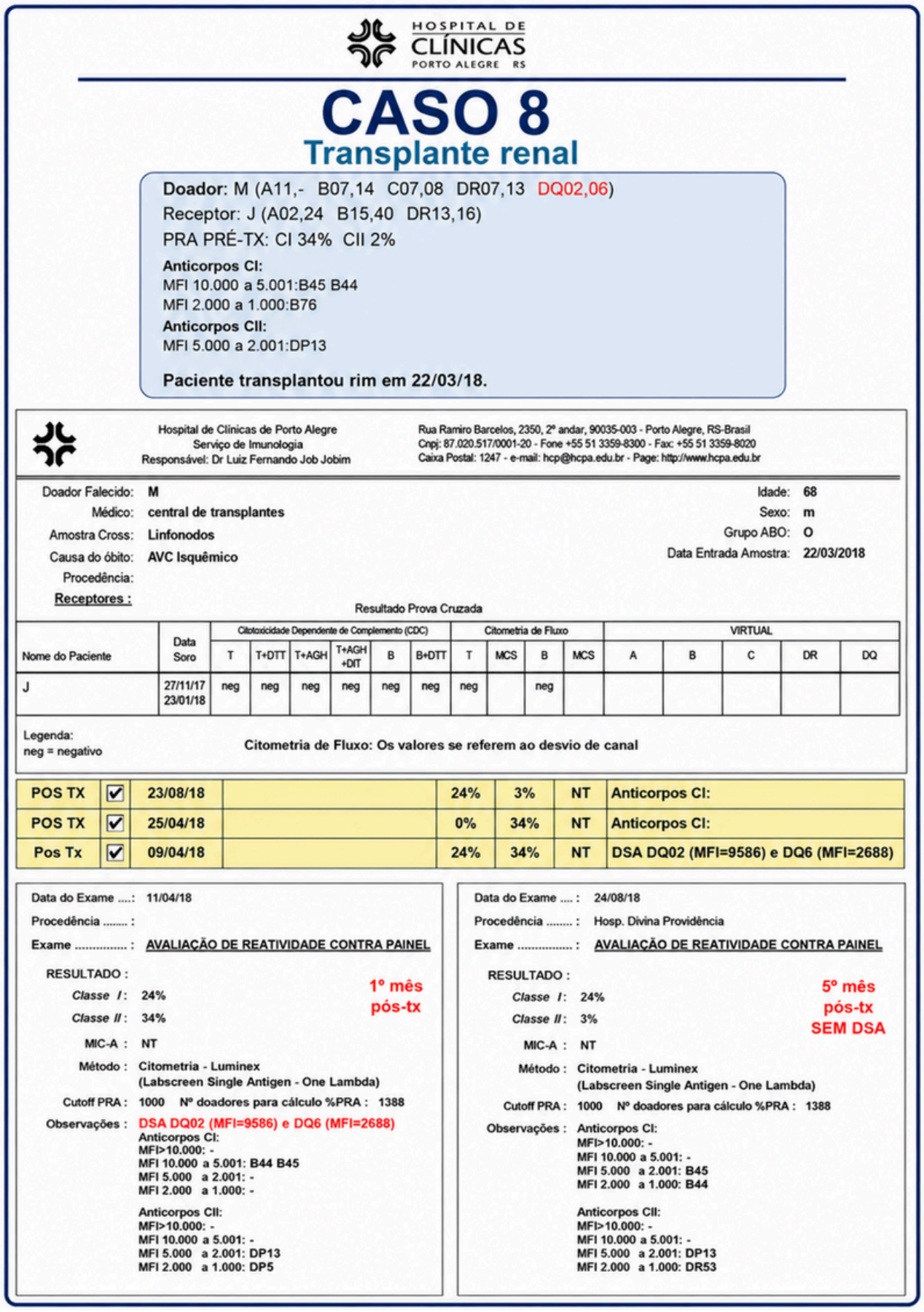
O tempo de isquemia fria foi de 20 horas e 34 minutos, e o tempo de anastomose, 35 minutos. A paciente apresentou disfunção tardia do enxerto (DGF).

A imunossupressão incluiu timoglobulina (ATG), tacrolimo, micofenolato de sódio e prednisona. Em razão da presença de DSA e prova cruzada positiva, foi realizada também plasmaférese em dias alternados, por quatro sessões, associada à imunoglobulina intravenosa (IVIG), por cinco administrações.

Durante o tratamento, ocorreu redução progressiva da creatinina. Nos primeiros dias do pós-operatório, a paciente necessitou de duas sessões de hemodiálise. A diurese aumentou a partir do oitavo dia, acompanhada de redução progressiva da creatinina e manutenção de índice proteína/creatinina normal.

A biópsia renal realizada três meses após o transplante mostrou 44% de esclerose glomerular, ausência de fibrose intersticial e atrofia tubular. C4d foi negativo, assim como a pesquisa para poliomavírus.

A paciente encontra-se clinicamente bem e sem anticorpos específicos contra o doador (DSA) detectáveis.



HOSPITAL DE CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS

CASO 8
Transplante renal

Doador: M (A11,- B07,14 C07,08 DR07,13 DQ02,06)
Receptor: J (A02,24 B15,40 DR13,16)
PRA PRÉ-TX: CI 34% CII 2%

Anticorpos CI:
MFI 10.000 a 5.001:B45 B44
MFI 2.000 a 1.000:B76

Anticorpos CII:
MFI 5.000 a 2.001:DP13

Paciente transplantou rim em 22/03/18.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Serviço de Imunologia
Responsável: Dr Luiz Fernando Job Jobim

Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2º andar, 90035-003 - Porto Alegre, RS-Brasil
Cnpj: 87.020.517/0001-20 - Fone +55 51 3359-8300 - Fax: +55 51 3359-8020
Caixa Postal: 1247 - e-mail: hcp@hcpa.edu.br - Page: http://www.hcpa.edu.br

Doador Falecido: M
Médico: central de transplantes
Amostra Cross: Linfonodos
Causa do óbito: AVC Isquêmico
Procedência:
Receptores :

Idade: 68
Sexo: m
Grupo ABO: O
Data Entrada Amostra: 22/03/2018

Resultado Prova Cruzada

Nome do Paciente	Data Soro	Citotoxicidade Dependente de Complemento (CDC)						Citometria de Fluxo				VIRTUAL				
		T	T+DTT	T+AGH	T+AGH +DIT	B	B+DTT	T	MCS	B	MCS	A	B	C	DR	DQ
J	27/11/17 23/01/18	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg		neg						

Legenda:
neg = negativo

Citometria de Fluxo: Os valores se referem ao desvio de canal

POS TX	☑	23/08/18		24%	3%	NT	Anticorpos CI:
POS TX	☑	25/04/18		0%	34%	NT	Anticorpos CI:
Pos Tx	☑	09/04/18		24%	34%	NT	DSA DQ02 (MFI=9586) e DQ6 (MFI=2688)

Data do Exame ....: 11/04/18
Procedência ..... :
Exame ..... : AVALIAÇÃO DE REATIVIDADE CONTRA PAINEL

RESULTADO :
Classe I : 24%
Classe II : 34%
MIC-A : NT
Método : Citometria - Luminex
(Labscreen Single Antigen - One Lambda)
Cutoff PRA : 1000 Nº doadores para cálculo %PRA : 1388
Observações : DSA DQ02 (MFI=9586) e DQ6 (MFI=2688)
Anticorpos CI:
MFI>10.000: -
MFI 10.000 a 5.001: B44 B45
MFI 5.000 a 2.001: -
MFI 2.000 a 1.000: -

Anticorpos CII:
MFI>10.000: -
MFI 10.000 a 5.001: -
MFI 5.000 a 2.001: DP13
MFI 2.000 a 1.000: DP5

1º mês pós-tx

Data do Exame .... : 24/08/18
Procedência ..... : Hosp. Divina Providência
Exame ..... : AVALIAÇÃO DE REATIVIDADE CONTRA PAINEL

RESULTADO :
Classe I : 24%
Classe II : 3%
MIC-A : NT
Método : Citometria - Luminex
(Labscreen Single Antigen - One Lambda)
Cutoff PRA : 1000 Nº doadores para cálculo %PRA : 1388
Observações : Anticorpos CI:
MFI>10.000: -
MFI 10.000 a 5.001: -
MFI 5.000 a 2.001: B45
MFI 2.000 a 1.000: B44

Anticorpos CII:
MFI>10.000: -
MFI 10.000 a 5.001: -
MFI 5.000 a 2.001: DP13
MFI 2.000 a 1.000: DR53

5º mês pós-tx SEM DSA

Figura 14. Paciente transplantado de rim com doador falecido, Prova cruzada negativa e sem DSA pré transplante.

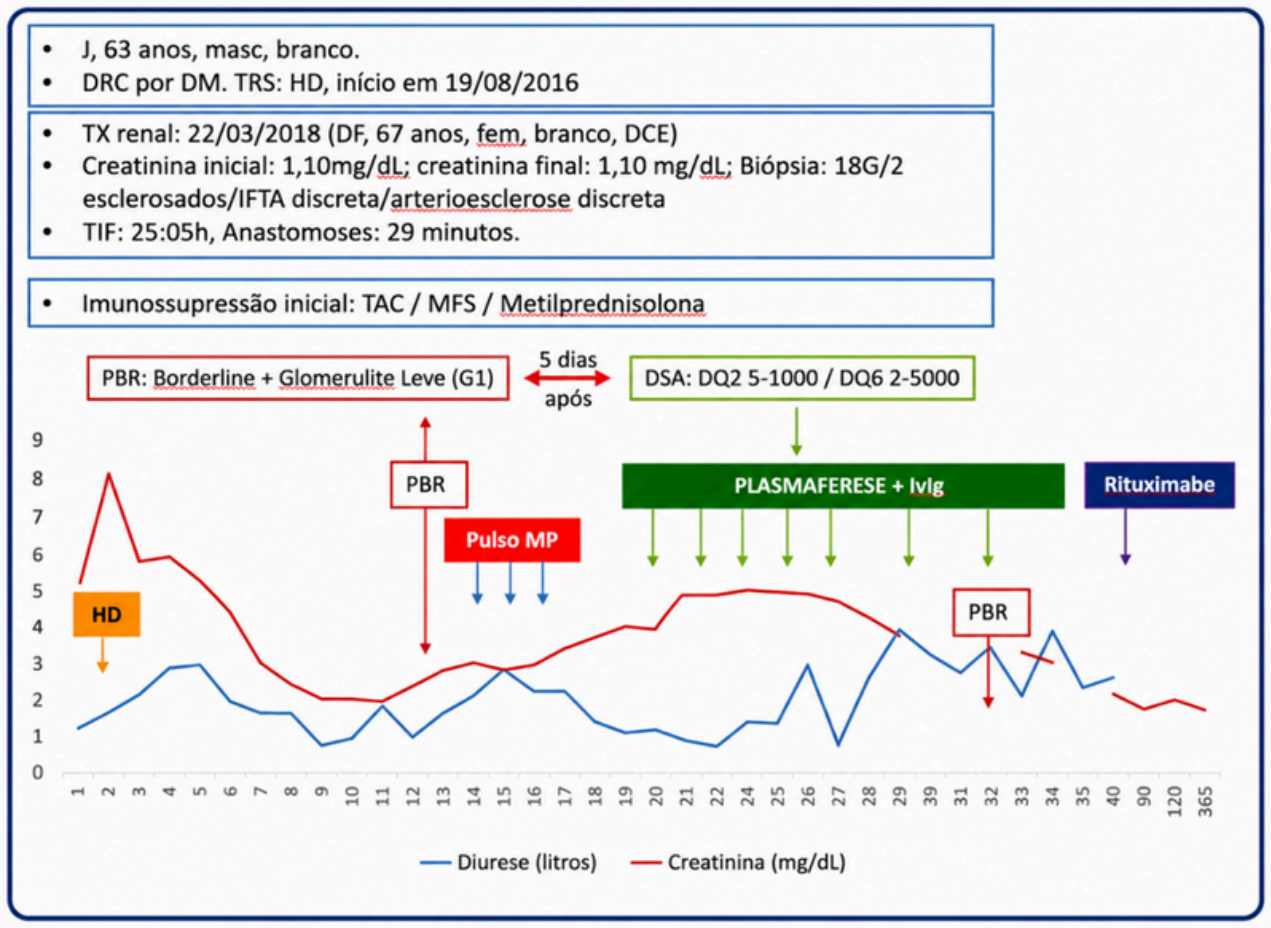


Figura 15. Imunossupressão inicial e pulso de metilprednisona, plasmaferese e rituximab após biópsias renais realizadas.

História clínica

Paciente J, masculino, 63 anos, branco, com doença renal crônica por diabetes mellitus, em hemodiálise desde 19/08/2016.

O transplante renal foi realizado em 22/03/2018, com doadora falecida, feminina, 67 anos. A creatinina inicial e final da doadora era 1,10 mg/dL.

A biópsia do rim doado mostrou 18 glomérulos, sendo 2 esclerosados. O tempo de isquemia fria foi de 25 horas e 5 minutos, e o tempo de anastomoses foi de 29 minutos. A imunossupressão inicial foi realizada com tacrolimo, micofenolato de sódio e metilprednisolona.

Avaliação imunológica pré-transplante

O painel pré-transplante apresentava PRA de 34% para antígenos HLA de classe I e 2% para classe II, sem anticorpos específicos contra o doador (DSA). As provas cruzadas por CDC e citometria de fluxo foram negativas.

A tipagem HLA:
Doador M: A11,-; B07,14; C07,08; DR07,13; DQ02,06
Receptor J: A02,24; B15,40; DR13,16.
Surgimento de DSA após o transplante

No primeiro mês pós-transplante, em abril de 2018, foram detectados novos anticorpos específicos contra o doador (DSA):
anti-DQ2: MFI 9.586
anti-DQ6: MFI 2.688

No controle realizado no quinto mês pós-transplante, em agosto de 2018, não foram mais detectados DSA.

Disfunção do enxerto e biópsia

O paciente estava anúrico no pré-operatório e necessitou de hemodiálise no segundo dia pós-operatório. Posteriormente, apresentou recuperação da diurese e queda progressiva da creatinina até aproximadamente o décimo dia, quando ocorreu piora da função renal.

Foi realizada biópsia do enxerto e solicitada pesquisa de DSA. Iniciou-se pulsoterapia com metilprednisolona por três dias.

A biópsia mostrou alterações que preencheram critérios de Banff para rejeição borderline, associada a glomerulite leve (g1).

Simultaneamente, foram identificados novos DSA anti-DQ2 e anti-DQ6.

Tratamento e evolução

Diante dos achados, foi instituído tratamento com plasmaférese e imunoglobulina intravenosa (IVIG). O paciente apresentou recuperação da função renal durante o tratamento.

Após completar o esquema terapêutico, recebeu também rituximabe, anticorpo monoclonal anti-CD20 dirigido aos linfócitos B.

O paciente recebeu alta aproximadamente no 40º dia pós-transplante, com recuperação da função renal, mantendo acompanhamento ambulatorial. Em avaliação posterior, a pesquisa de DSA tornou-se negativa.

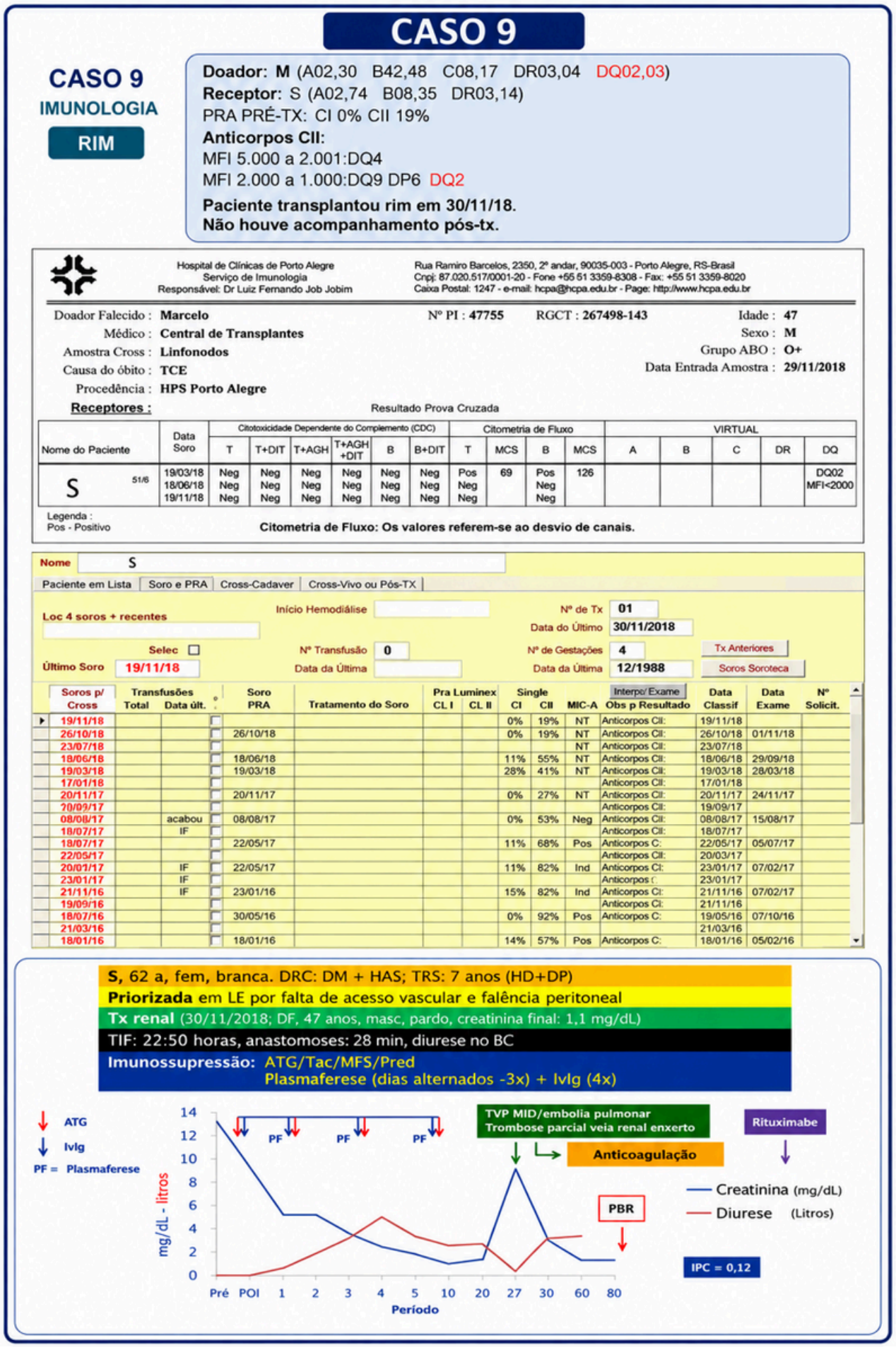


Figura 16. Transplante renal em paciente sem acesso vascular (urgência)

História clínica

Paciente S, feminina, 62 anos, branca, com doença renal crônica associada a diabetes mellitus e hipertensão arterial. Estava em terapia renal substitutiva havia sete anos, inicialmente por hemodiálise e posteriormente por diálise peritoneal.

Foi priorizada na lista de espera por esgotamento dos acessos vasculares e falência da diálise peritoneal.

O transplante renal foi realizado em 30/11/2018, com doador falecido, masculino, 47 anos, pardo, com creatinina final de 1,1 mg/dL. O tempo de isquemia fria foi de 22 horas e 50 minutos, e o tempo de anastomoses vasculares, 28 minutos. Houve diurese ainda no bloco cirúrgico, indicando função inicial do enxerto.

A imunossupressão foi realizada com ATG, tacrolimo, micofenolato de sódio e prednisona. Pelo maior risco imunológico, recebeu também três sessões de plasmaférese em dias alternados e quatro administrações de imunoglobulina intravenosa (IVIG).

Avaliação imunológica pré-transplante

A receptora S recebeu um rim do doador M em 30 de novembro de 2018.

O painel pré-transplante apresentava:
PRA classe I: 0%
PRA classe II: 19%

Havia anticorpos anti-HLA de classe II, incluindo anti-DQ2 com MFI inferior a 2.000. A tipagem apresentada era:
Doador M: A02,30; B42,48; C08,17; DR03,04; DQ02,03
Receptora S: A02,74; B08,35; DR03,14.

Como o doador expressava DQ2, o anti-DQ2 correspondia a um anticorpo específico contra o doador (DSA).

As provas cruzadas por CDC foram negativas. A prova cruzada por citometria de fluxo foi positiva apenas no soro histórico, tanto para linfócitos T (MCS 69) quanto para linfócitos B (MCS 126).

Acompanhamento dos anticorpos

Neste caso, dispomos apenas do histórico imunológico pré-transplante, pois não houve acompanhamento pós-transplante dos DSA.

Portanto, não é possível determinar, com os dados apresentados, se o DSA anti-DQ2 persistiu ou desapareceu após o transplante.

Complicação vascular e evolução

A paciente recebeu alta no 11º dia pós-operatório, com creatinina de aproximadamente 1,11 mg/dL.

Posteriormente, por volta do 27º dia, apresentou anúria e elevação importante da creatinina, chegando a aproximadamente 8 mg/dL. Foi diagnosticada trombose venosa profunda, associada a trombose parcial da veia renal do enxerto. O slide original registra também embolia pulmonar.

Foi instituída anticoagulação, com recuperação da função renal nos dias subsequentes.

Ao final do acompanhamento apresentado, a paciente mantinha boa função do enxerto, com baixa proteinúria.

Ponto didático

Este caso mostra que uma paciente pode apresentar DSA de baixa intensidade e crossmatch por CDC negativo, mas ter citometria de fluxo positiva no soro histórico. O transplante foi realizado com estratégia imunossupressora intensificada e plasmaférese/IVIG.

A complicação importante subsequente foi vascular — TVP, embolia pulmonar e trombose parcial da veia renal do enxerto.

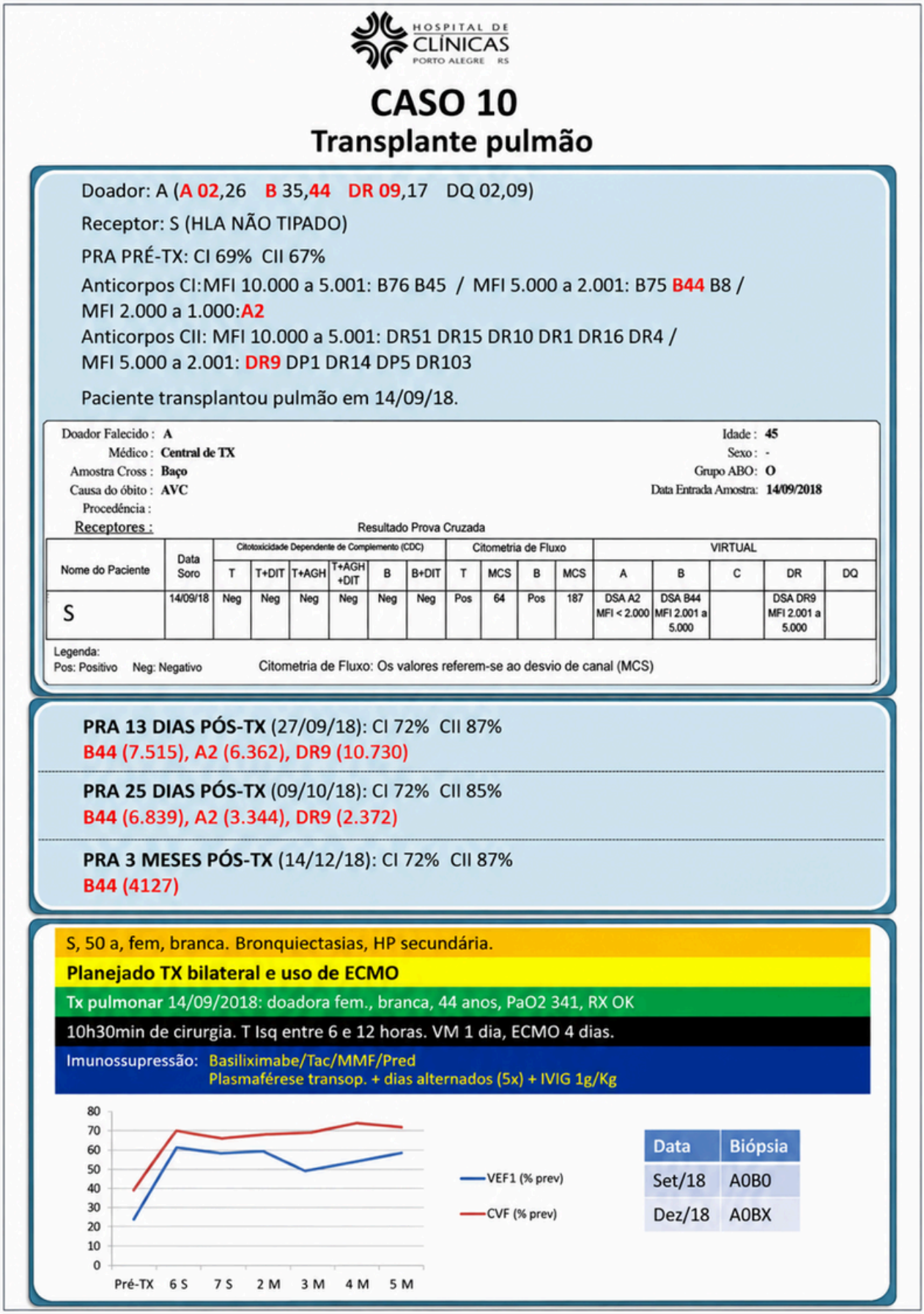


Figura 17. Transplante de pulmão com DSA positivo inicialmente

História clínica

A receptora S recebeu um pulmão da doadora A, em 14 de setembro de 2018. O painel pré-transplante da receptora era de 69% contra antígenos HLA de classe I e 67% contra antígenos HLA de classe II.

A paciente apresentava três anticorpos específicos contra a doadora (DSA): anti-B44, com intensidade de fluorescência (MFI) entre 2.001 e 5.000; anti-A2, com MFI entre 1.000 e 2.000; e anti-DR9, com MFI entre 2.001 e 5.000.

A prova cruzada por CDC foi negativa, enquanto a prova cruzada por citometria de fluxo foi positiva para linfócitos T, com desvio de canal (MCS) de 64, e para linfócitos B, com MCS de 187.

Acompanhamento pós-transplante

A seguir, podemos observar o acompanhamento dos anticorpos no período pós-transplante.

O primeiro teste foi realizado 13 dias após o transplante, em 27 de setembro de 2018. Ainda estavam presentes os três DSA: anti-B44 (MFI 7.515), anti-A2 (MFI 6.362) e anti-DR9 (MFI 10.730).

No exame realizado 25 dias após o transplante, em 9 de outubro de 2018, os mesmos anticorpos permaneciam detectáveis, porém com redução de seus valores de MFI: anti-B44 6.839, anti-A2 3.344 e anti-DR9 2.372.

Aos três meses pós-transplante, em 14 de dezembro de 2018, apenas o DSA anti-B44 permanecia detectável, com MFI de 4.127.

Evolução clínica

Paciente S, 50 anos, feminina, branca, com doença de base caracterizada por bronquiectasias e hipertensão pulmonar secundária. Foi planejado transplante pulmonar bilateral com utilização de ECMO.

A ECMO (oxigenação por membrana extracorpórea) é um sistema de suporte extracorpóreo capaz de realizar temporariamente as funções de oxigenação e remoção de dióxido de carbono do sangue, oferecendo suporte durante períodos de insuficiência pulmonar grave.

O transplante pulmonar foi realizado em 14 de setembro de 2018, com doadora feminina, branca, de 44 anos, apresentando PaO_2 de 341 mmHg e radiografia de tórax normal.

A cirurgia teve duração aproximada de 10 horas e 30 minutos. O tempo de isquemia foi de 7 horas e 24 minutos para o pulmão esquerdo e 9 horas e 24 minutos para o pulmão direito. A paciente permaneceu em ventilação mecânica por um dia e em ECMO por quatro dias.

A imunossupressão foi realizada com basiliximabe, tacrolimo, micofenolato de mofetila e prednisona. Além disso, foi realizada plasmaférese no transoperatório e, posteriormente, em dias alternados, totalizando cinco sessões, associada à imunoglobulina intravenosa (IVIG), 1 g/kg. O material original confirma esse esquema terapêutico.

O basiliximabe é um anticorpo monoclonal dirigido contra a cadeia α do receptor da IL-2 (CD25), expressa nos linfócitos T ativados, inibindo a proliferação dessas células.

As biópsias pulmonares realizadas no acompanhamento não demonstraram rejeição aguda significativa. Em setembro de 2018, a classificação foi A0B0, indicando ausência de infiltrado perivascular compatível com rejeição celular aguda (A0) e ausência de inflamação das pequenas vias aéreas (B0). Em dezembro, foi registrada como A0Bx.

A função pulmonar apresentou melhora expressiva após o transplante. Tanto o VEF1 quanto a CVF, que estavam bastante reduzidos no período pré-transplante, aumentaram significativamente após o procedimento e permaneceram relativamente estáveis durante o acompanhamento.

A paciente apresentou boa evolução clínica, apesar da prova cruzada por citometria de fluxo inicialmente positiva e da presença de anticorpos específicos contra a doadora, observando-se redução progressiva dos DSA no acompanhamento pós-transplante.

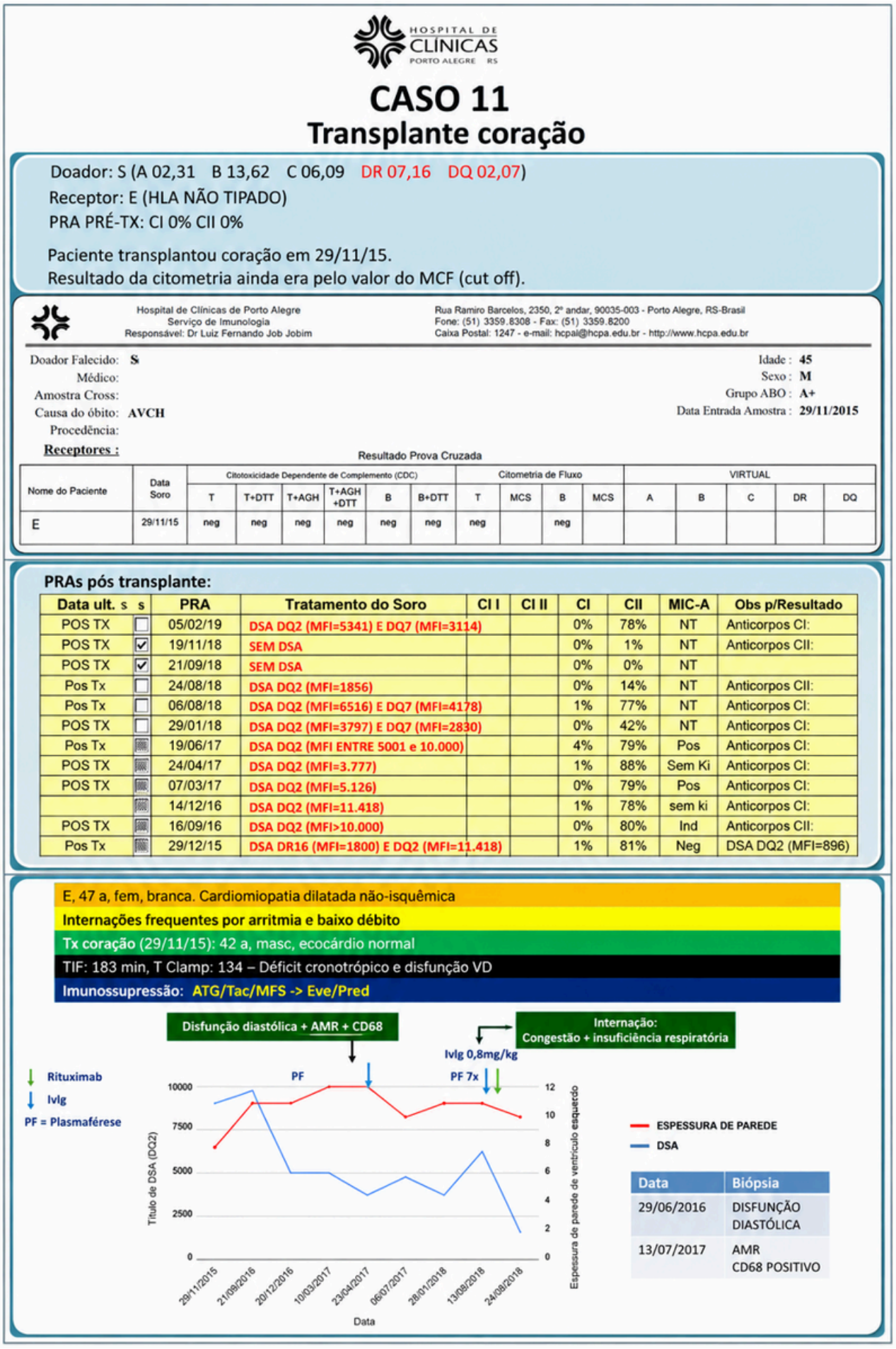


Figura 18. Transplante cardíaco em paciente com painel zero e DSA inicial negativo.

História clínica

Paciente E, 47 anos, feminina, branca, com diagnóstico de cardiomiopatia dilatada não isquêmica. Apresentava internações frequentes por arritmias e síndrome de baixo débito, sendo submetida a transplante cardíaco em 29 de novembro de 2015.

O doador era masculino, com 42 anos, e apresentava ecocardiograma normal. O tempo de isquemia fria foi de 183 minutos, e o tempo de clampeamento aórtico, de 134 minutos. No período pós-transplante, a paciente apresentou déficit cronotrópico e disfunção do ventrículo direito.

A imunossupressão incluiu ATG, tacrolimo e micofenolato de sódio, com posterior introdução de everolimo e prednisona.

Avaliação imunológica pré-transplante

A receptora E recebeu um coração do doador S, em 29 de novembro de 2015. O painel pré-transplante apresentava PRA de 0% para antígenos HLA de classe I e 0% para classe II, portanto sem detecção de anticorpos anti-HLA.

As provas cruzadas por CDC e por citometria de fluxo foram negativas.
Acompanhamento imunológico pós-transplante

A seguir, podemos observar o acompanhamento dos anticorpos no período pós-transplante.

O primeiro teste foi realizado aproximadamente um mês após o transplante, quando surgiram anticorpos específicos contra o doador (DSA): anti-DR16, em baixo título, com MFI de 1.800, e anti-DQ2, com MFI de 11.418.

Nos testes realizados ao longo dos anos seguintes, observou-se persistência do DSA anti-DQ2, embora com considerável oscilação dos valores de MFI. Em diferentes avaliações, o anti-DQ2 apresentou valores superiores a 10.000 e, posteriormente, valores progressivamente menores.

Em 2018, além do anti-DQ2, surgiu também DSA anti-DQ7, com MFI entre aproximadamente 2.000 e 5.000. Em agosto de 2018, por exemplo, foram detectados anti-DQ2 com MFI de 6.516 e anti-DQ7 com MFI de 4.178.

Em avaliações posteriores de 2018, os DSA tornaram-se indetectáveis. Entretanto, no soro mais recente apresentado, de 5 de fevereiro de 2019, voltaram a ser detectados anti-DQ2, com MFI de 5.341, e anti-DQ7, com MFI de 3.114.

DSA e rejeição mediada por anticorpos

Nos meses seguintes ao transplante, a paciente passou a apresentar títulos elevados de DSA, principalmente anti-DQ2, associados ao aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo, achado que poderia corresponder a edema relacionado ao processo de rejeição.

Posteriormente, apresentou manifestações clínicas de insuficiência cardíaca, e a avaliação mostrou disfunção diastólica e rejeição mediada por anticorpos (AMR), com CD68 positivo na biópsia endomiocárdica.

Nesse contexto, foi instituído tratamento com plasmaférese e imunoglobulina intravenosa (IVIG). Houve redução dos níveis de DSA, porém, posteriormente, os anticorpos voltaram a aumentar, coincidindo com nova internação por congestão e insuficiência respiratória.

Nessa ocasião, a paciente foi submetida a sete sessões de plasmaférese, além de imunoglobulina intravenosa e rituximabe. Após o tratamento, observou-se nova redução dos níveis de DSA.

Conceito essencial

A ausência de sensibilização e de DSA no pré-transplante não exclui o desenvolvimento posterior de anticorpos específicos contra o doador. O aparecimento e a persistência de DSA de novo, particularmente quando associados à disfunção do enxerto e a alterações histopatológicas, podem indicar rejeição mediada por anticorpos e reforçam a importância do acompanhamento imunológico pós-transplante.

Capítulo 13 – Refratariedade Plaquetária: Diagnóstico e Tratamento

Introdução

A transfusão de plaquetas é fundamental para a prevenção e o tratamento de hemorragias em pacientes com trombocitopenia grave, particularmente aqueles com doenças onco-hematológicas, submetidos à quimioterapia ou ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Entretanto, alguns pacientes apresentam repetidamente um incremento plaquetário menor do que o esperado após as transfusões. Essa condição é denominada refratariedade à transfusão de plaquetas.

A refratariedade plaquetária pode resultar de mecanismos não imunológicos, responsáveis pela maioria dos casos, ou de mecanismos imunológicos, principalmente pela formação de anticorpos contra antígenos HLA de classe I e, menos frequentemente, contra antígenos plaquetários humanos (HPA).

A identificação correta do mecanismo é fundamental, porque determina a estratégia transfusional.

Definição

A refratariedade plaquetária corresponde à falha repetida em obter incremento adequado da contagem de plaquetas após transfusões.

Uma resposta inadequada isolada não estabelece o diagnóstico. O incremento deve ser avaliado após pelo menos duas transfusões consecutivas, preferencialmente utilizando componentes adequados e com contagens pré e pós-transfusionais realizadas de maneira padronizada. A contagem pós-transfusional precoce deve ser realizada aproximadamente 10–60 minutos após o término da transfusão.

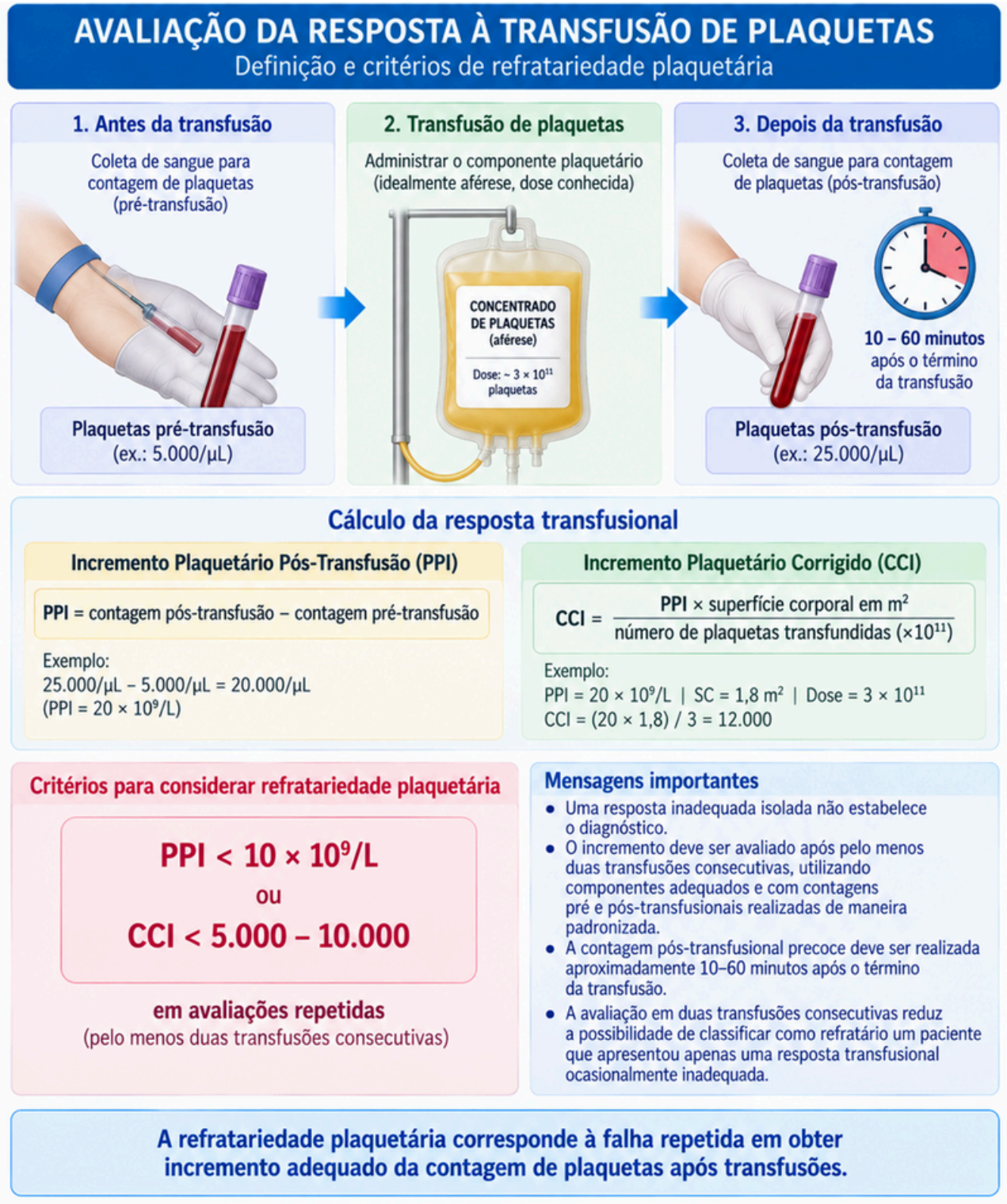


Figura 1. Diagnóstico da refratariedade plaquetária

Refratariedade não imunológica

Representa aproximadamente 80% dos casos.

Entre as principais causas encontram-se:

- sepse;

- febre;
- coagulação intravascular disseminada;
- sangramento ativo;
- esplenomegalia e hiperesplenismo;
- doença do enxerto contra o hospedeiro;
- doença veno-oclusiva;
- consumo aumentado de plaquetas;
- alguns medicamentos.

Nesses pacientes, as plaquetas transfundidas são consumidas, sequestradas ou destruídas por mecanismos que não dependem de aloanticorpos.

Refratariedade imunológica

Representa aproximadamente 20% dos casos.

O principal mecanismo é a aloimunização contra moléculas HLA de classe I, particularmente HLA-A e HLA-B, expressas na superfície das plaquetas.

Os principais anticorpos envolvidos são:

Anti-HLA classe I — aproximadamente 80–90% dos casos imunológicos

Anti-HPA — menos frequentes

Anti-HLA + anti-HPA — podem coexistir

Como ocorre a aloimunização?

O paciente pode ser previamente exposto a antígenos HLA diferentes dos seus por:

Transfusões, Gestações e Transplantes

A exposição repetida pode induzir linfócitos B a produzir anticorpos contra epítopos presentes nas moléculas HLA do doador.

As plaquetas expressam moléculas HLA de classe I. Quando plaquetas portadoras dos antígenos correspondentes são transfundidas para um paciente previamente sensibilizado, os anticorpos ligam-se às plaquetas e promovem sua rápida remoção da circulação.

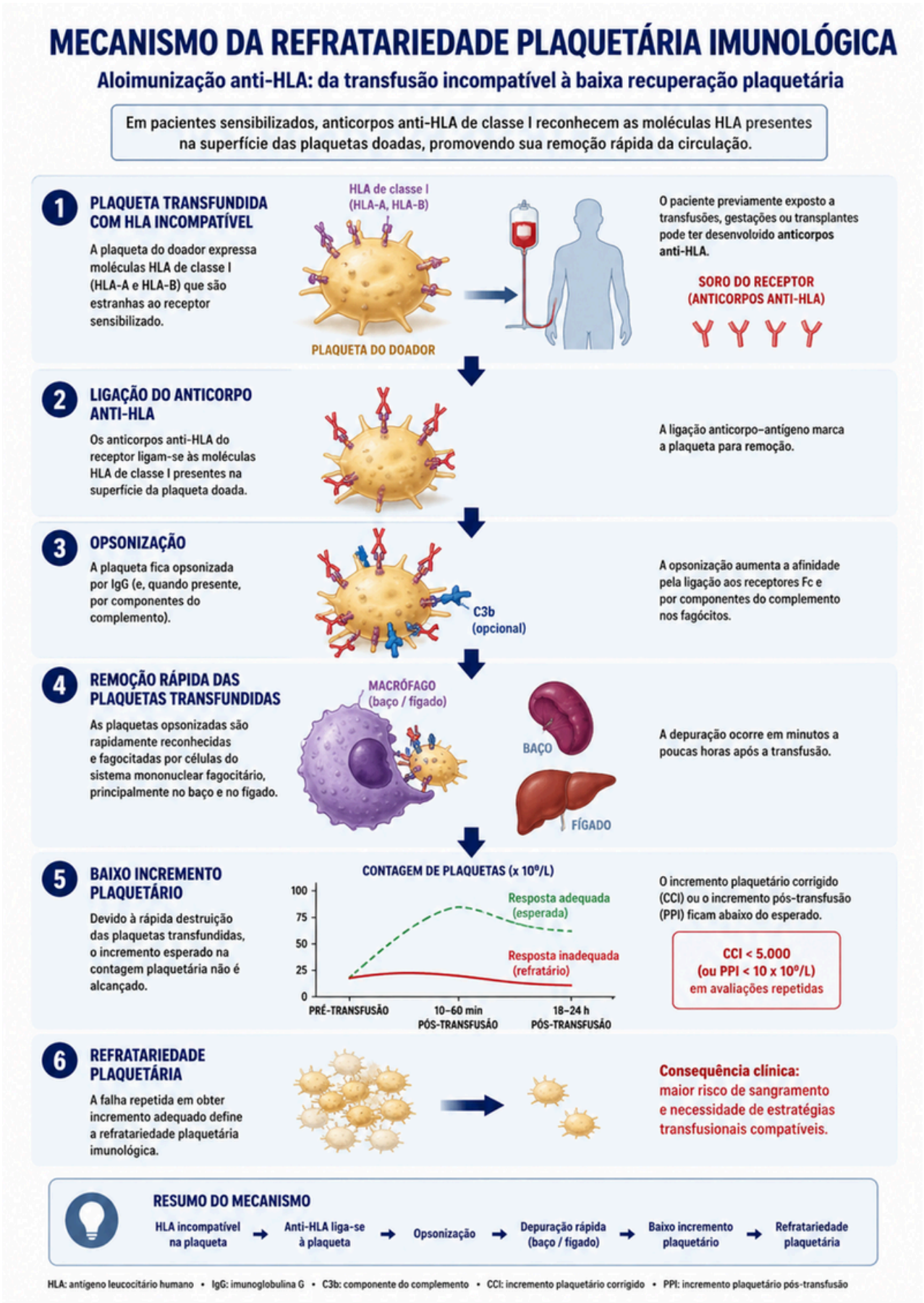


Figura 2. Mecanismos imunológicos responsáveis pela refratariedade imune

Diagnóstico da refratariedade imunológica

A investigação pode ser organizada em etapas.

1. Confirmar refratariedade

Contagem de plaquetas antes e 10–60 minutos depois da transfusão. Calcular PPI ou CCI. Demonstrar resposta inadequada em pelo menos duas transfusões.

2. Procurar causas não imunológicas

Avaliar febre, sepse, sangramento, CIVD, esplenomegalia, medicamentos e outras situações de consumo plaquetário.

3. Investigar mecanismo imunológico

Realizar:

- pesquisa de anticorpos anti-HLA;
- identificação das especificidades dos anticorpos;
- pesquisa de anticorpos anti-HPA quando indicada;
- tipagem HLA do paciente;
- eventualmente tipagem HPA;
- prova cruzada entre o soro do paciente e plaquetas de potenciais doadores.

Pesquisa de anticorpos anti-HLA

Atualmente, os anticorpos anti-HLA podem ser pesquisados por métodos de fase sólida, particularmente plataformas baseadas em Luminex.

Ensaios com antígenos isolados — single antigen beads — permitem determinar quais moléculas HLA são reconhecidas pelos anticorpos presentes no soro do paciente.

Pacientes intensamente aloimunizados podem apresentar anticorpos contra grande número de antígenos HLA, tornando muito mais difícil a identificação de um doador adequado.

Pesquisa de anticorpos anti-HPA (Antígenos Plaquetários Humanos)

O sistema HPA (Human Platelet Antigens) corresponde a um conjunto de antígenos geneticamente determinados presentes principalmente em glicoproteínas da membrana das plaquetas. Assim como ocorre com o sistema HLA e os grupos sanguíneos, existem diferenças entre indivíduos, e a exposição a um HPA diferente do próprio, por transfusão ou gestação, pode provocar aloimunização e produção de anticorpos IgG anti-HPA.

Os antígenos HPA resultam, em sua maioria, de polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs) nos genes que codificam glicoproteínas plaquetárias.

Esses polimorfismos determinam pequenas diferenças na sequência de aminoácidos das proteínas da membrana, criando variantes antigênicas capazes de serem reconhecidas como estranhas pelo sistema imunológico.

Os principais sistemas são denominados HPA-1, HPA-2, HPA-3, HPA-4, HPA-5, entre outros. Cada sistema geralmente apresenta dois alelos, designados a e b. Por exemplo, no sistema HPA-1 existem os antígenos HPA-1a e HPA-1b. Muitos desses antígenos localizam-se em glicoproteínas importantes para a função plaquetária, como GPIIb/IIIa (integrina αIIbβ3), GPIb/IX e GPIa/IIa (integrina α2β1).

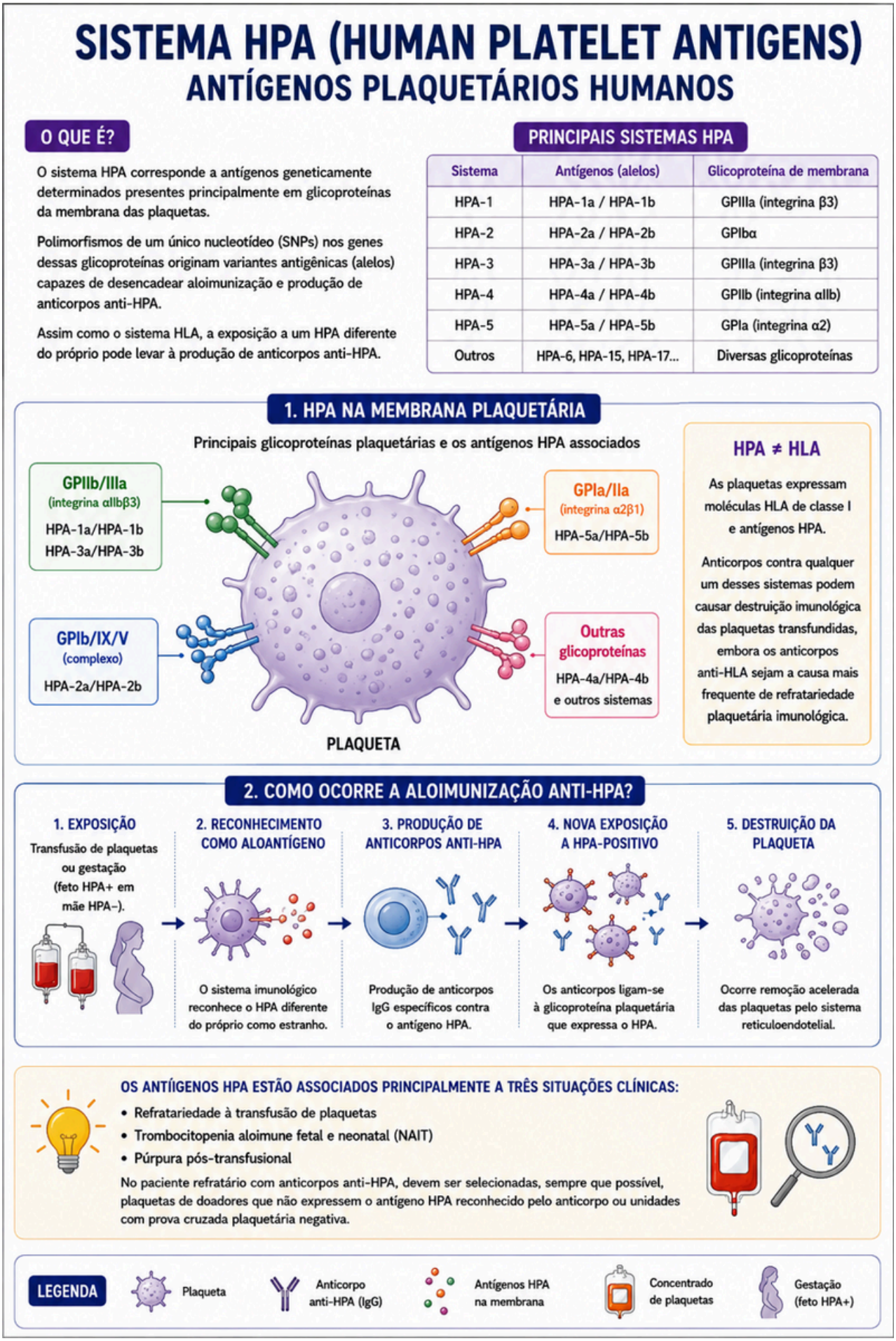


Figura 3. Sistema HPA nas plaquetas

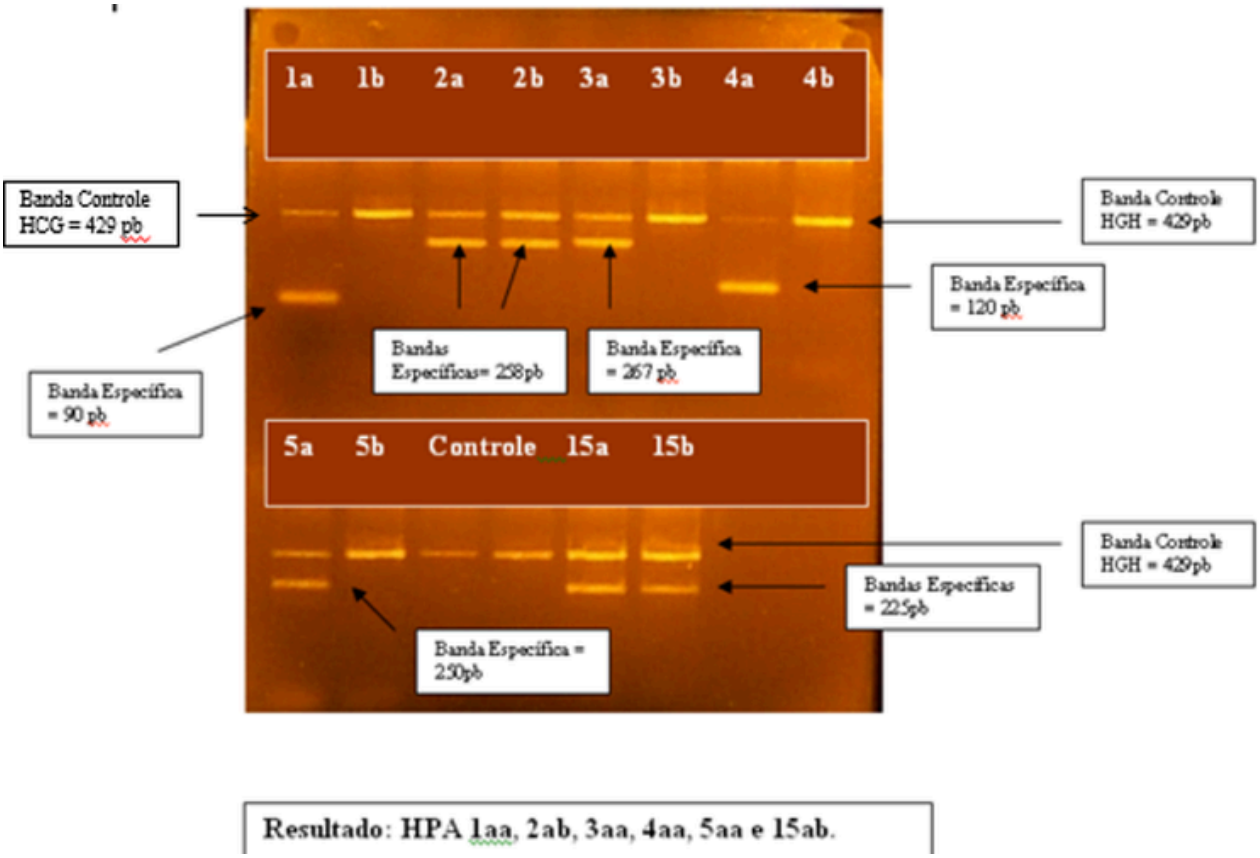


Figura 4. Tipagem HPA por SSP-PCR. Os alelos HPA foram amplificados e identificados por eletroforese.

HPA e frequências alélicas

Doadores Voluntários genotipados: 184 (jun/2014)

		Freqüência Genotípica						*Freqüência Alélica*	
		AA		AB		BB			
	n total	n	%	n	%	n	%	Alelo A	Alelo B
HPA-1	179	133	74,3	40	22,3	6	3,4	0,855	0,145
HPA-2	183	143	78,1	40	21,9	0	0,0	0,877	0,123
HPA-3	183	77	42,1	77	42,1	29	15,8	0,631	0,369
HPA-4	183	183	100	0	0,0	0	0,0	1,000	0,000
HPA-5	182	144	79,1	35	19,2	3	1,6	0,875	0,125
HPA-15	184	49	26,6	84	45,7	51	27,7	0,495	0,505

n= número absoluto de pacientes
%= freqüência em porcentagem

Human platelet antigen genotyping of platelet donors in southern Brazil
J. Merzoni*,†, I. S. Fagundes†, L. W. Lunardi*, J. D.-R. Lindenau‡, B. C. Gil†, M. Jobim†, V. G. Dias†, L. Merzoni§ , L. Sekine¶, T. G. H. Onsten¶ & L. F. Jobim*,†
International Journal of Immunogenetics, 2015, 42, 329–335

Figura 5. Frequência dos HPA em doadores voluntários tipados no RS.

Prova cruzada com plaquetas

A prova cruzada permite testar diretamente a compatibilidade entre:

Soro do receptor + plaquetas do potencial doador

Quando existem anticorpos IgG capazes de reconhecer as plaquetas do doador, ocorre ligação à superfície plaquetária, que pode ser detectada por citometria de fluxo utilizando anti-IgG marcado.

Prova cruzada negativa: o doador pode ser considerado potencialmente compatível.

Prova cruzada positiva: existem anticorpos do receptor capazes de reconhecer as plaquetas daquele doador; sempre que possível, deve ser selecionado outro doador com prova cruzada negativa.

Tratamento — refratariedade não imunológica

A principal conduta é identificar e tratar o mecanismo responsável.

Sempre que possível:
- controlar sepse e febre;
- tratar CIVD;
- controlar o sangramento;
- revisar medicamentos;
- considerar o efeito do hiperesplenismo;
- utilizar plaquetas ABO compatíveis quando disponíveis.

Refratariedade imunológica

Quando são demonstrados anticorpos anti-HLA ou anti-HPA clinicamente relevantes, a estratégia fundamental é evitar os antígenos reconhecidos pelos anticorpos do receptor.

Podem ser utilizadas três estratégias principais:

1. Plaquetas compatíveis pela prova cruzada
Selecionam-se unidades cuja prova cruzada com o soro do paciente seja negativa.

2. Plaquetas HLA compatíveis
Selecionam-se doadores com HLA compatível com o receptor.

3. Plaquetas selecionadas pela ausência dos antígenos correspondentes aos anticorpos

Conhecendo-se a tipagem HLA dos doadores e as especificidades dos anticorpos do receptor, podem ser selecionados doadores cujas plaquetas não apresentem os antígenos reconhecidos.

Quando existem anticorpos anti-HPA clinicamente relevantes, devem ser procurados doadores HPA compatíveis ou negativos para o antígeno correspondente.

Paciente hipersensibilizado

O maior desafio ocorre no paciente que apresenta anticorpos contra grande proporção dos potenciais doadores, podendo alcançar mais de 80–85% do painel de doadores, nos quais a prova cruzada é positiva contra a maioria deles.

Nesses casos, a simples busca de um doador HLA "idêntico" pode ser insuficiente.

A análise baseada em epítopos amplia conceitualmente a compatibilidade: um anticorpo não reconhece uma molécula HLA inteira, mas uma determinada estrutura antigênica existente em sua superfície. Um mesmo epítopo pode estar compartilhado por diferentes moléculas HLA.

Experiência do HCPA

A experiência desenvolvida no Hospital de Clínicas de Porto Alegre demonstra a aplicação prática da imunogenética à medicina transfusional.

Em uma série apresentada foram investigados 75 pacientes com refratariedade plaquetária. A prova cruzada foi positiva em 50 pacientes (67%); entre esses, 28 eram hipersensibilizados, com PRA de classe I ≥80%. Entre os 50 pacientes com refratariedade imunológica, 14 (28%) apresentavam anticorpos anti-HPA, associados a anticorpos anti-HLA. Foram realizadas 4.096 provas cruzadas plaquetárias, das quais 1.904 foram positivas, e foi possível encontrar doadores para todos os 50 pacientes com refratariedade imunológica investigados.

Essa experiência demonstra que mesmo pacientes intensamente aloimunizados podem receber suporte transfusional adequado quando existe integração entre Hemoterapia, Imunologia, tipagem HLA/HPA, pesquisa de anticorpos, prova cruzada e um registro de doadores previamente caracterizados.

Human Immunology
Volume 81, Issue 5, May 2020, Pages 197-201

Diagnosis and treatment of immunological platelet refractoriness by histocompatibility

Iara S. Fagundes [a], Juliana M. Franz [b], Mariana S. Jobim [a], Ana Arend [a], Joice Merzoni [a], Jacqueline M. Cardone [a], Beatriz Gil [a], Leo Sekine [b], Luiz F. Jobim [a, c]

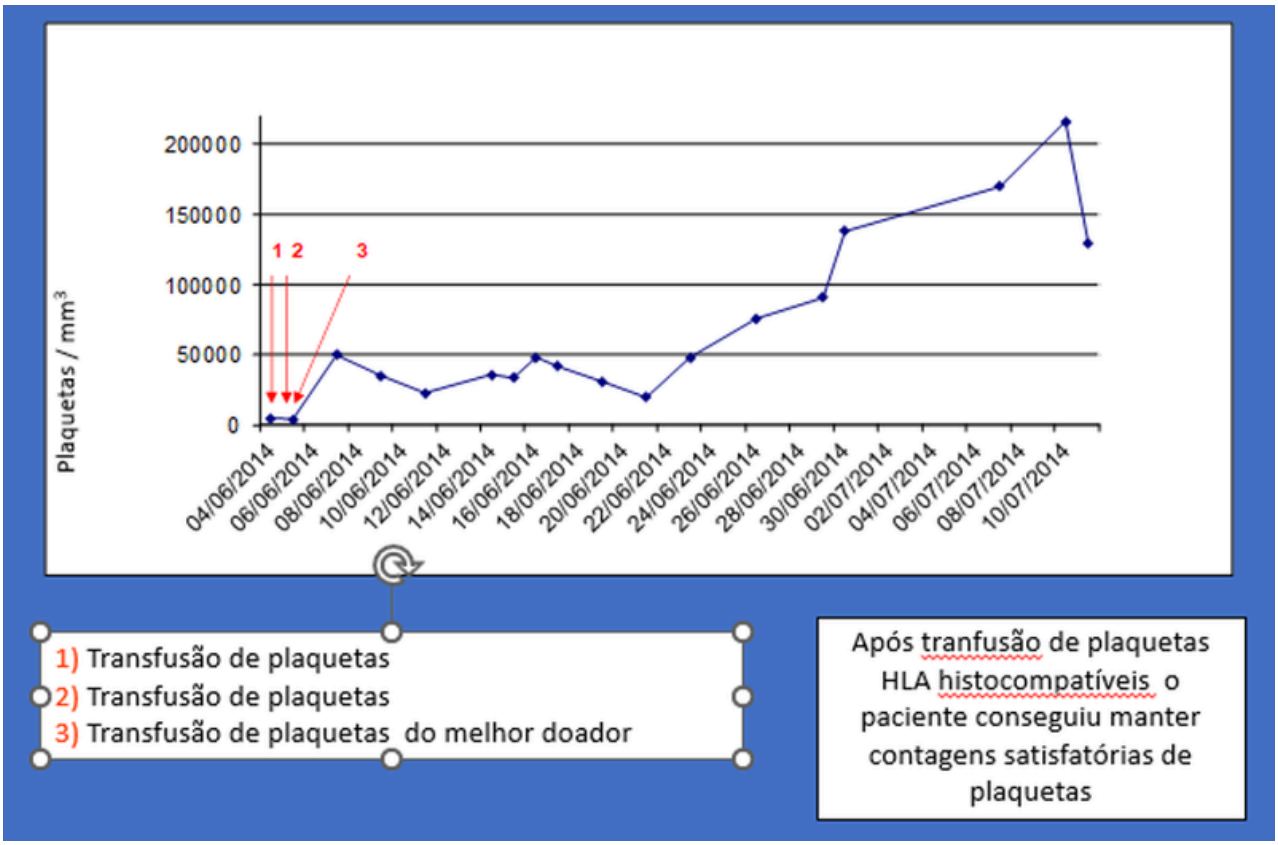


Figura 6. Caso clínico de refratariedade plaquetária. Após três transfusões de concentrados de plaquetas histocompatíveis, observou-se incremento sustentado da contagem plaquetária e controle do sangramento.

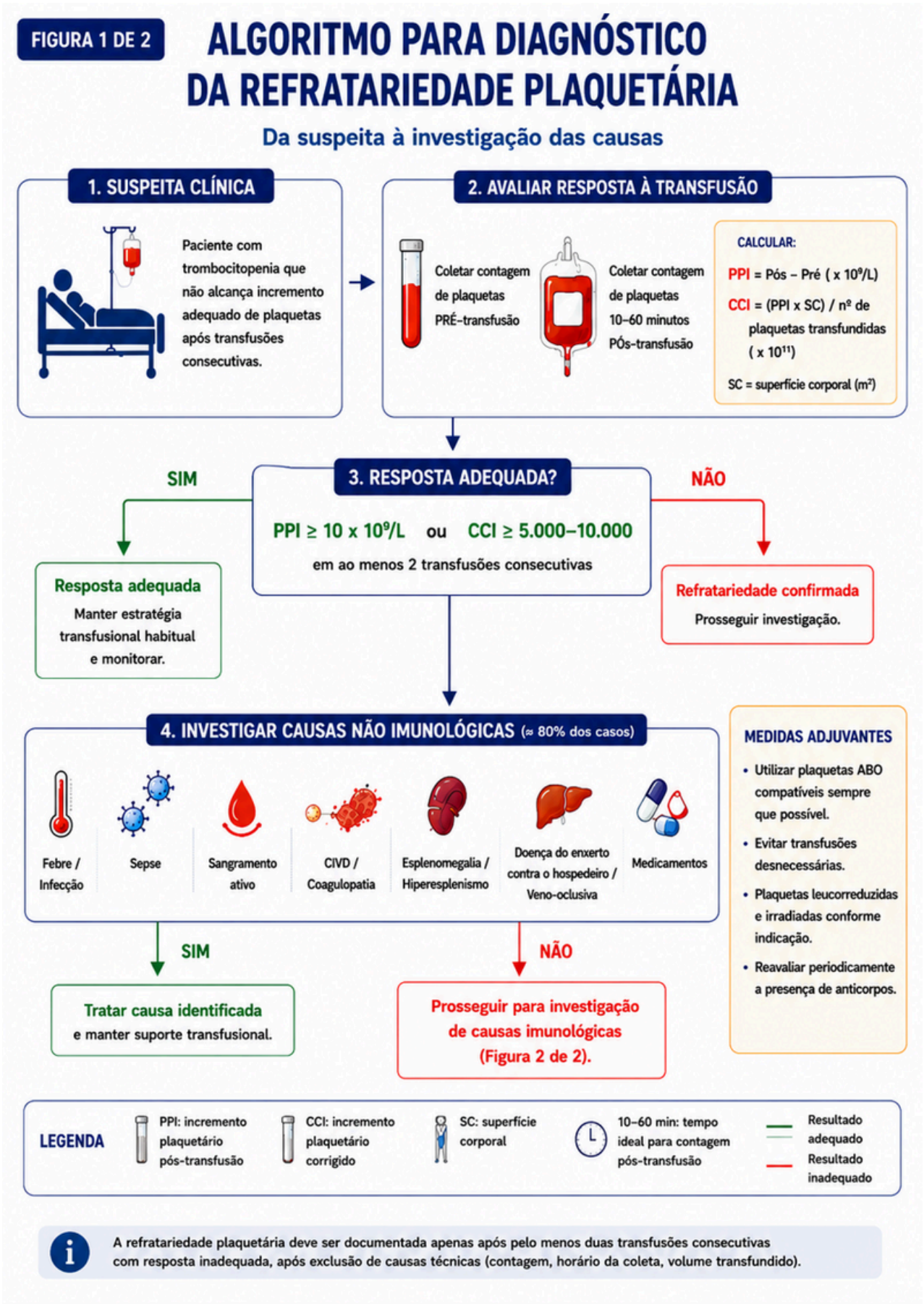


Figura 7. Refratariedade plaquetária I

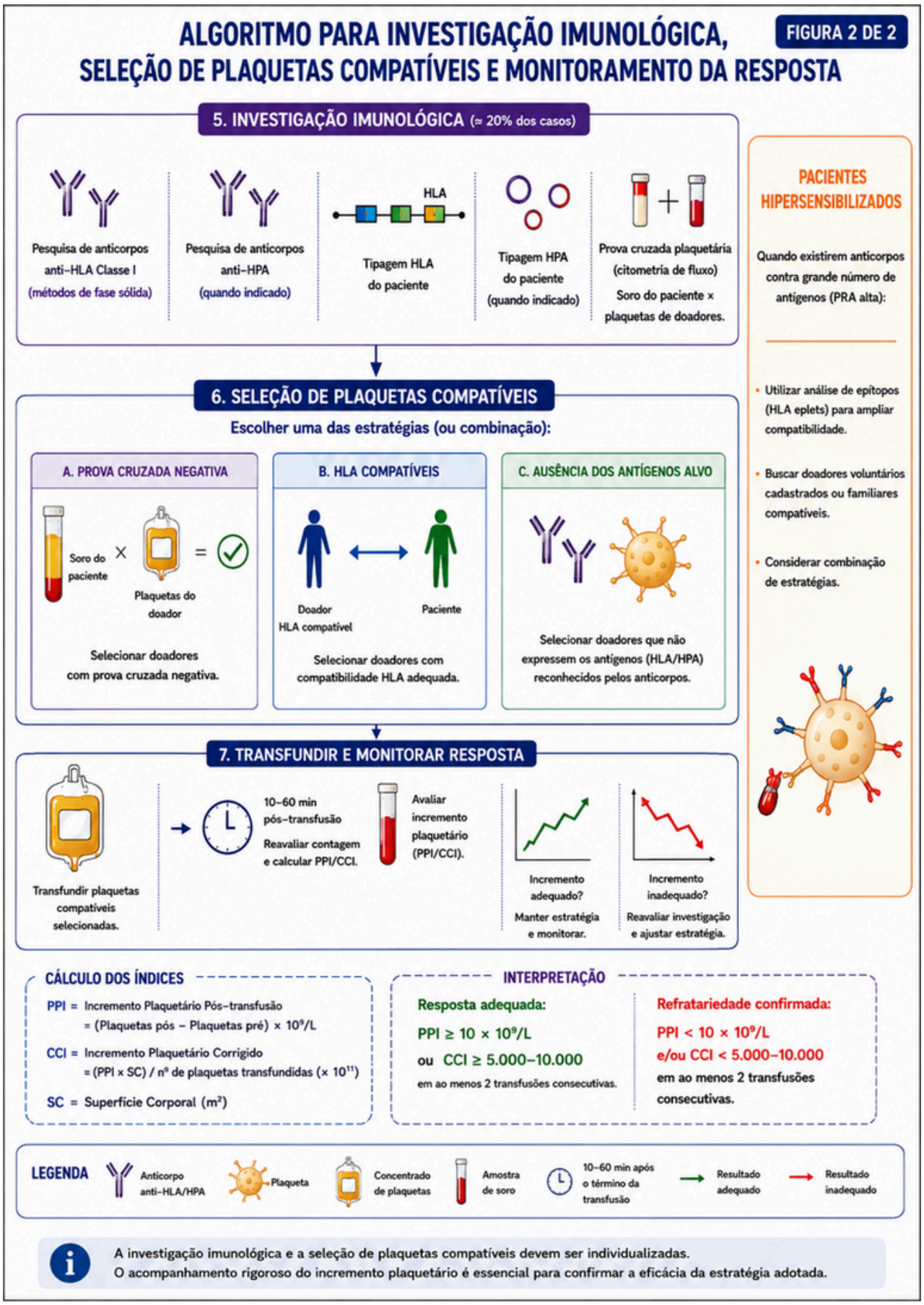


Figura 8. Refratariedade plaquetária II

Capítulo 14 - HLA e Doenças

O sistema HLA (Human Leukocyte Antigen) apresenta extraordinário polimorfismo e desempenha papel central na apresentação de peptídeos aos linfócitos T. Além de sua importância na histocompatibilidade e nos transplantes, determinadas variantes HLA estão associadas a maior ou menor susceptibilidade a diversas doenças, particularmente doenças autoimunes e imunomediadas.

Essas associações constituem um dos exemplos mais importantes da influência da variabilidade genética sobre a resposta imunológica. Ao modificar quais peptídeos são apresentados e com que eficiência ocorre o reconhecimento pelos linfócitos T, diferentes moléculas HLA podem alterar a probabilidade de desenvolvimento de determinadas doenças.

Associação com HLA

A presença de um alelo HLA associado a determinada doença não significa que o indivíduo desenvolverá obrigatoriamente essa condição. Na maioria das associações HLA-doença, o alelo representa um fator genético de susceptibilidade e não uma causa isolada.

O desenvolvimento da doença resulta da interação entre:

predisposição genética + fatores ambientais + mecanismos imunológicos.

Da mesma forma, determinados alelos ou haplótipos podem exercer efeito protetor, estando associados a menor risco de desenvolvimento da doença.

Portanto, as associações HLA devem ser interpretadas em termos de predisposição e risco, e não como relações simples de causa e efeito. A tipagem HLA, isoladamente, em geral não estabelece um diagnóstico.

Por que determinados alelos HLA estão associados a doenças?

A principal explicação está relacionada à função das moléculas HLA na apresentação de peptídeos aos linfócitos T.

Grande parte do polimorfismo HLA modifica aminoácidos localizados na fenda de ligação do peptídeo. Como consequência, diferentes moléculas HLA apresentam preferências distintas por determinados peptídeos.

Uma variante HLA pode favorecer a apresentação de determinados peptídeos próprios a linfócitos T autorreativos e, em indivíduos predispostos, contribuir para a quebra da tolerância imunológica.

Esse, entretanto, não é o único mecanismo possível. As associações HLA também podem envolver alterações na seleção dos linfócitos T no timo, mimetismo molecular entre antígenos microbianos e próprios, particularidades do processamento antigênico e genes próximos aos loci HLA que são herdados conjuntamente em razão do desequilíbrio de ligação.

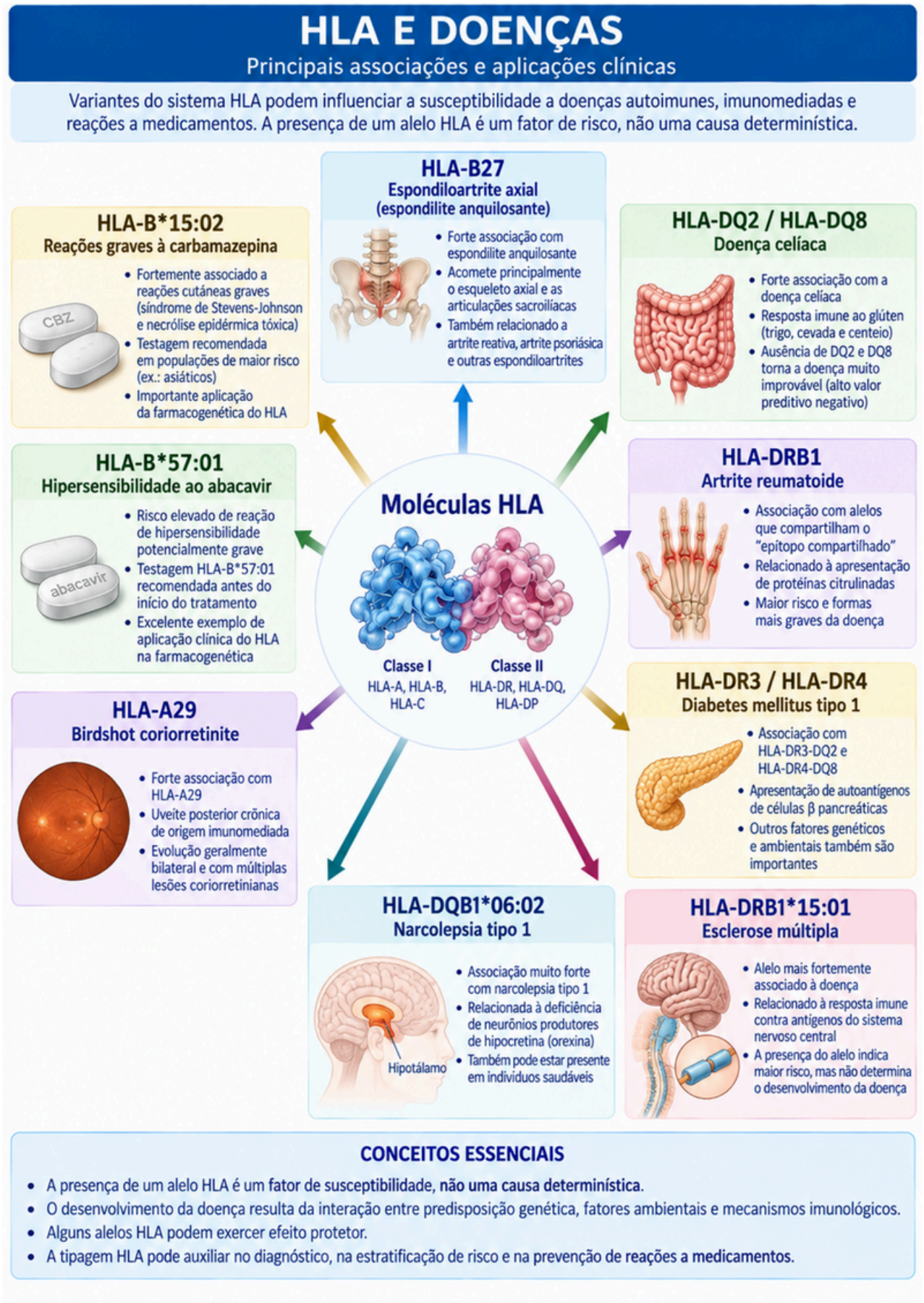


Figura 1. Principais associações entre HLA e doenças

HLA-B27 e espondilite anquilosante

Uma das associações mais clássicas é a existente entre HLA-B27 e espondilite anquilosante. A doença acomete predominantemente o esqueleto axial e as articulações sacroilíacas, podendo também apresentar manifestações extra-articulares, como uveíte.

A frequência do HLA-B27 é muito maior entre pacientes com espondilite anquilosante do que na população geral. Entretanto, apenas uma parcela dos indivíduos HLA-B27 positivos desenvolve a doença.

O HLA-B27 é, portanto, um importante marcador de susceptibilidade, mas sua presença isolada não estabelece o diagnóstico. A interpretação deve ser feita em conjunto com os achados clínicos e os demais elementos da investigação.

Além da apresentação de peptídeos, outros mecanismos relacionados às características estruturais da própria molécula HLA-B27 têm sido propostos para explicar essa forte associação.



Figura 2. Inflamação das articulações sacrilíacas e espondilite anquilosante

HLA-DQ2/DQ8 e doença celíaca

A doença celíaca é uma doença imunomediada crônica desencadeada pela exposição ao glúten em indivíduos geneticamente predispostos. Apresenta forte associação com moléculas HLA de classe II, especialmente HLA-DQ2 e HLA-DQ8.

A grande maioria dos pacientes apresenta HLA-DQ2, particularmente DQ2.5, ou HLA-DQ8. Essas moléculas possuem características estruturais que favorecem a ligação e a apresentação de peptídeos derivados do glúten aos linfócitos T CD4+.

Após a modificação de peptídeos da gliadina pela transglutaminase tecidual, sua ligação ao HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 é favorecida. Os complexos HLA-peptídeo ativam linfócitos T CD4+ na mucosa intestinal e participam da resposta inflamatória responsável pela lesão tecidual.

Como HLA-DQ2 e HLA-DQ8 também são encontrados em indivíduos saudáveis, sua presença apresenta baixo valor preditivo positivo. Em contraste, a ausência das variantes de risco torna a doença celíaca muito menos provável, conferindo à tipagem HLA importante valor preditivo negativo em situações clínicas selecionadas.



Figura 3. Doença celíaca e glúten

HLA-DRB1 e artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença autoimune inflamatória crônica que acomete principalmente as articulações periféricas e pode produzir dor, edema, rigidez e, quando não controlada, dano articular progressivo.

Determinados alelos de HLA-DRB1 apresentam forte associação com a artrite reumatoide. Vários desses alelos compartilham uma sequência de aminoácidos na molécula HLA-DR conhecida como epítopo compartilhado (shared epitope).

Essa região influencia a ligação e a apresentação de peptídeos, incluindo peptídeos derivados de proteínas citrulinadas, e está relacionada à susceptibilidade à artrite reumatoide, especialmente às formas associadas a anticorpos contra peptídeos citrulinados (ACPA).

HLA-DR3 e HLA-DR4 no diabetes mellitus tipo 1

O diabetes mellitus tipo 1 apresenta importante associação com determinados haplótipos HLA de classe II, especialmente HLA-DR3-DQ2 e HLA-DR4-DQ8.

Essas moléculas podem favorecer a apresentação de peptídeos derivados das células beta pancreáticas aos linfócitos T, contribuindo para a resposta autoimune responsável pela destruição progressiva dessas células.

Também existem variantes HLA associadas a proteção, demonstrando que o sistema HLA pode tanto aumentar quanto diminuir a susceptibilidade imunogenética ao diabetes mellitus tipo 1.

Outras associações HLA-doença

Além das associações clássicas descritas acima, outras relações HLA-doença apresentam grande relevância imunogenética. Entre elas destacam-se HLA-DRB1*15:01 na esclerose múltipla e HLA-DQB1*06:02 na narcolepsia tipo 1. Essas associações reforçam o princípio de que diferentes variantes HLA podem modificar a susceptibilidade a doenças distintas sem, isoladamente, determinar seu aparecimento.

Desequilíbrio de ligação e associação com doenças

O complexo principal de histocompatibilidade está localizado no braço curto do cromossomo 6 (6p21.3) e compreende uma região de elevada densidade gênica. Além dos genes HLA de classes I e II, encontram-se nessa região diversos genes envolvidos na regulação das respostas imunológica e inflamatória.

Como esses genes estão fisicamente próximos, determinadas variantes podem ser herdadas conjuntamente, fenômeno denominado desequilíbrio de ligação. Dessa forma, uma associação observada entre determinado alelo HLA e uma doença nem sempre resulta exclusivamente da função da molécula HLA. Parte do risco pode estar relacionada a outras variantes presentes no mesmo haplótipo.

O haplótipo ancestral 8.1, descrito particularmente em populações de ancestralidade europeia, inclui classicamente:

HLA-A1 – C7 – B8 – DR3 – DQ2

Em nomenclatura molecular, um núcleo representativo pode ser expresso como:

HLA-A*01:01 – HLA-C*07:01 – HLA-B*08:01 – HLA-DRB1*03:01 – HLA-DQA1*05:01 – HLA-DQB1*02:01.

Esse haplótipo está associado a diferentes doenças imunomediadas. Assim, quando se observa associação entre uma doença e determinado alelo HLA, deve-se considerar que parte do efeito observado pode estar relacionada a outro gene ou variante genética presente no mesmo haplótipo.

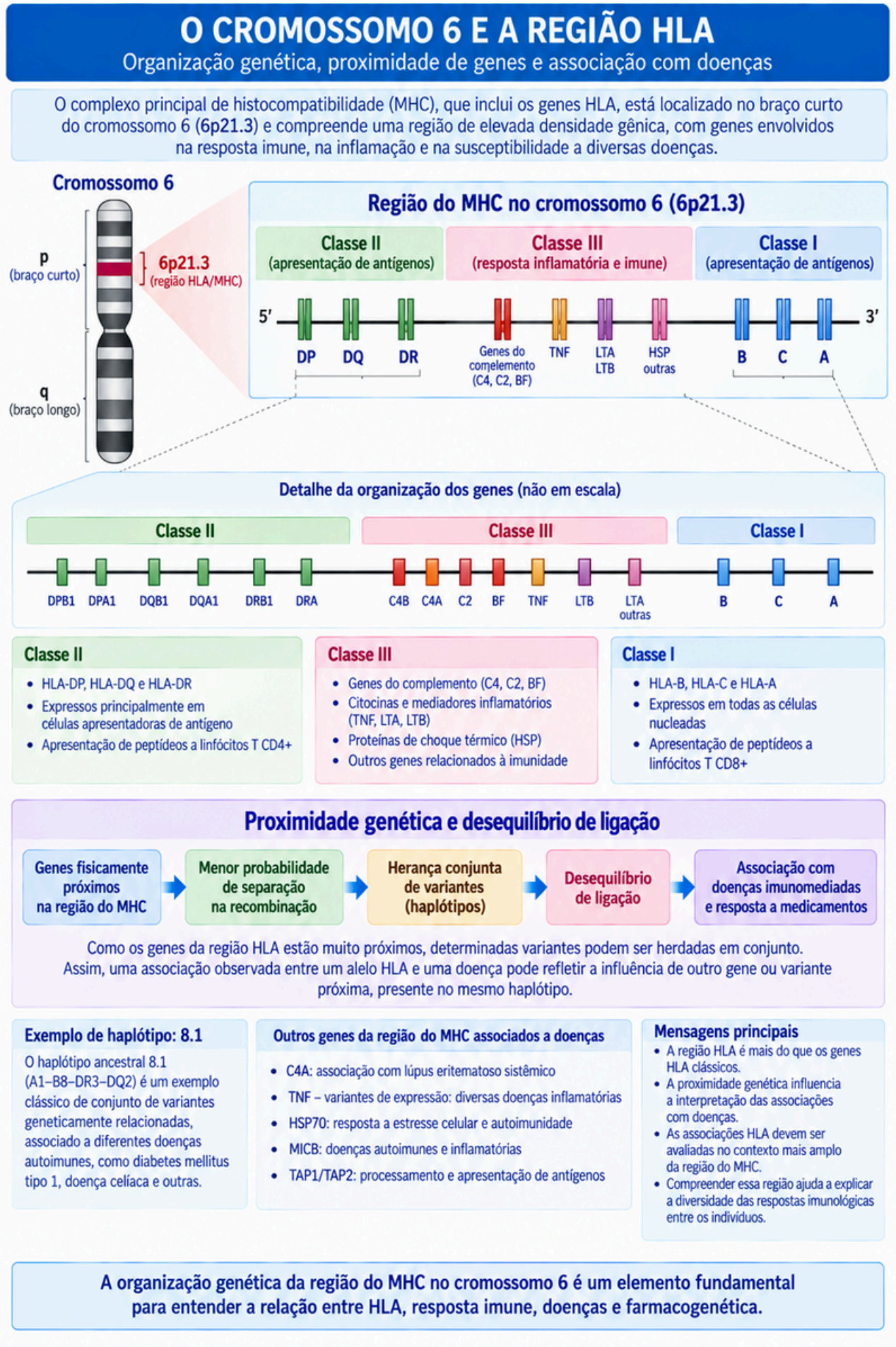


Figura 4. Proximidade genética e associação com doenças

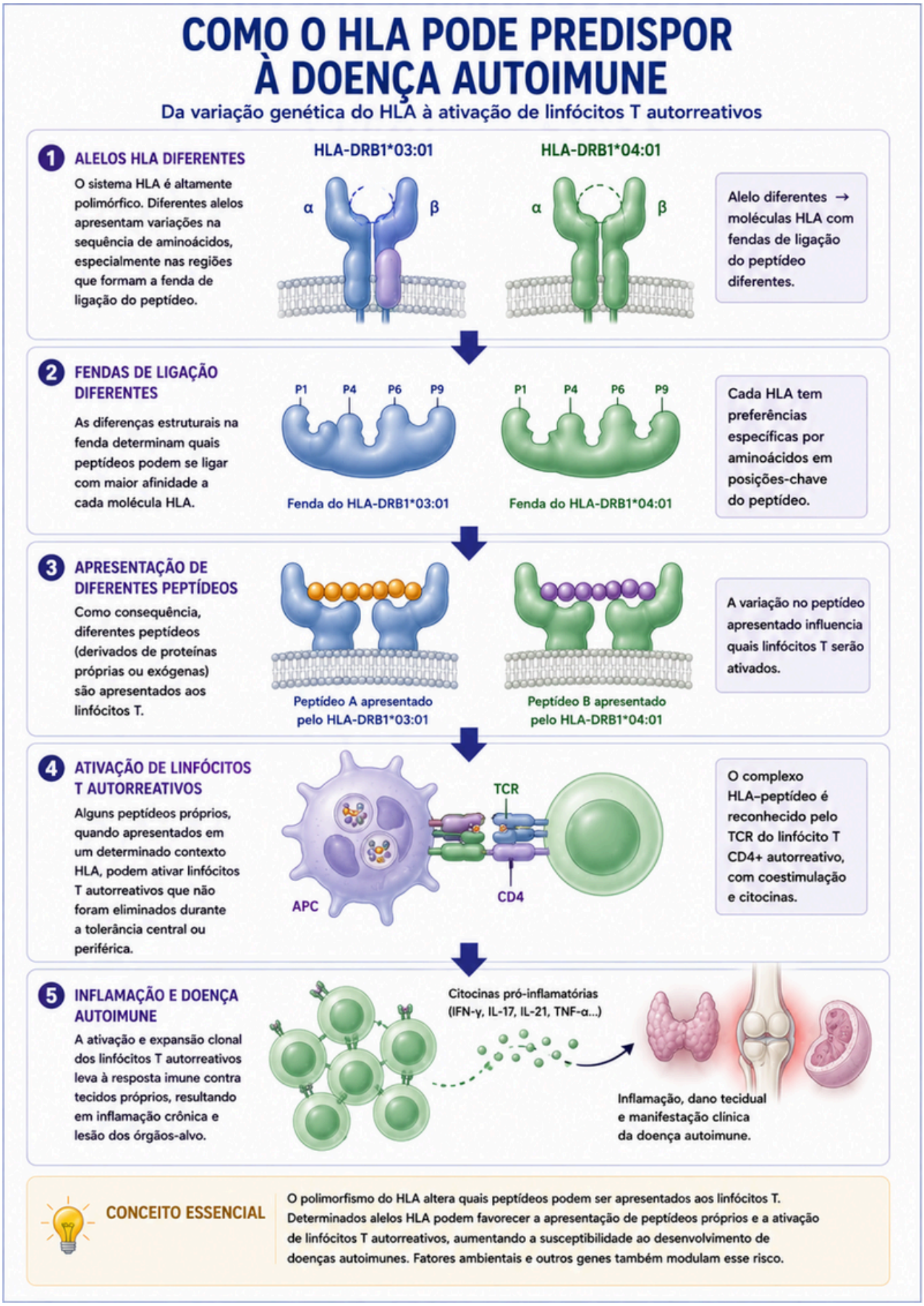


Figura 5. HLA e autoimunidade

HLA e doenças relacionadas a medicamentos

O estudo do HLA também adquiriu grande importância na farmacogenética. Nesse contexto, determinados alelos identificam indivíduos com risco aumentado de reações adversas graves a medicamentos e podem orientar uma conduta preventiva.

Um exemplo clássico é o HLA-B*57:01, fortemente associado à reação de hipersensibilidade ao abacavir. A pesquisa desse alelo antes do início do tratamento permite identificar indivíduos de risco, nos quais o medicamento deve ser evitado.

Outro exemplo importante é o HLA-B*15:02, associado a risco elevado de síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica relacionada à carbamazepina, especialmente em determinadas populações asiáticas.

Nesses exemplos, a tipagem HLA ultrapassa a simples avaliação de susceptibilidade e passa a ter aplicação clínica preventiva direta, auxiliando na escolha mais segura do medicamento.

HLA E FARMACOGENÉTICA

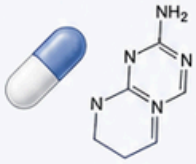
A tipagem HLA como ferramenta para prevenir reações adversas graves a medicamentos

Alguns alelos HLA estão fortemente associados a reações de hipersensibilidade graves a medicamentos.
A identificação desses alelos antes do início do tratamento permite evitar complicações potencialmente fatais.

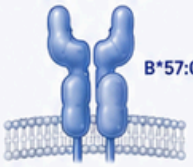
HLA-B*57:01 E ABACAVIR

Associado à reação de hipersensibilidade ao abacavir (síndrome de hipersensibilidade ao abacavir, SHAb).

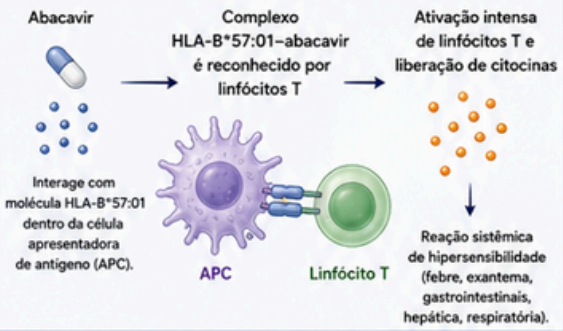
Medicamento
Abacavir



Alelo de risco
HLA-B*57:01



Como ocorre a reação



Risco de hipersensibilidade ao abacavir

HLA-B*57:01 POSITIVO
Risco muito elevado
(60–80% dos indivíduos expostos podem reagir)

HLA-B*57:01 NEGATIVO
Risco muito baixo
(< 1% dos indivíduos expostos)

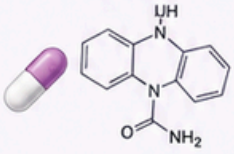
Recomendação clínica

Realizar a tipagem HLA-B*57:01 antes do início do abacavir. Pacientes positivos não devem utilizar este medicamento. Pacientes negativos podem utilizá-lo com segurança.

HLA-B*15:02 E CARBAMAZEPINA

Associado a risco aumentado de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (TEN) por carbamazepina.

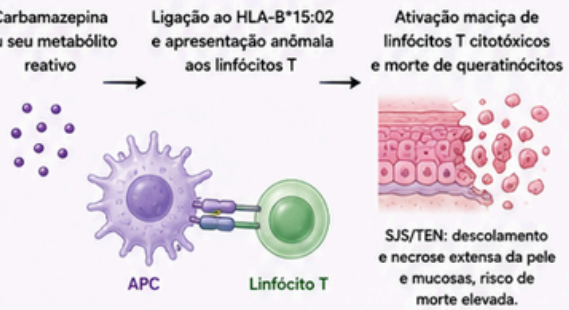
Medicamento
Carbamazepina



Alelo de risco
HLA-B*15:02



Como ocorre a reação



Risco de SJS/TEN por carbamazepina

HLA-B*15:02 POSITIVO
Risco muito elevado
(100–1000 vezes maior que em não portadores)

HLA-B*15:02 NEGATIVO
Risco muito baixo
(população de risco é drasticamente reduzido)

Recomendação clínica

Realizar a tipagem HLA-B*15:02 antes do início da carbamazepina em populações de risco (ex.: asiáticos do Sudeste, leste asiático, alguns grupos indígenas e seus descendentes). Positivos devem evitar o uso da carbamazepina e de fármacos relacionados.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Medicina personalizada
A tipagem HLA permite escolher o medicamento mais seguro para o paciente.

Prevenção de reações graves
Evita hospitalizações prolongadas, complicações e óbitos.

Custo-efetividade
O custo da tipagem é muito inferior ao custo do tratamento de reações graves.

Evidência e diretrizes
Diversas sociedades científicas recomendam a tipagem HLA para drogas de risco em populações específicas.

CONCEITO ESSENCIAL

A interação entre um medicamento (ou seu metabólito) e determinadas moléculas HLA pode ser reconhecida por linfócitos T, desencadeando reações de hipersensibilidade graves. A tipagem HLA-B*57:01 (abacavir) e HLA-B*15:02 (carbamazepina) é um exemplo claro de como a farmacogenética aplicada à prática clínica pode salvar vidas.

OUTROS ALELOS HLA ASSOCIADOS A REAÇÕES A MEDICAMENTOS (EXEMPLOS)

HLA-B*58:01	HLA-A*31:01	HLA-B*13:01	HLA-DRB1*04:01	HLA-C*03:04
Alopurinol (SJS/TEN)	Carbamazepina (algumas populações europeias e japonesas)	Dapsona (síndrome de hipersensibilidade)	Metimazol (agranulocitose)	Nevirapina (rash grave)

SJS: Síndrome de Stevens-Johnson | TEN: Necrólise Epidérmica Tóxica | APC: Célula apresentadora de antígeno

Figura 6. HLA e farmacogenética

Conceito essencial

As moléculas HLA influenciam quais peptídeos serão apresentados aos linfócitos T. Determinados alelos e haplótipos podem aumentar ou diminuir a susceptibilidade a doenças, mas não determinam isoladamente seu aparecimento. A associação HLA-doença representa predisposição genética e deve ser interpretada no contexto clínico.

Capítulo 15 - Questões Comentadas e Revisão

Capítulo 1. História da Imunologia dos Transplantes

Questão 1

Qual foi a principal contribuição de **Alexis Carrel** para o desenvolvimento dos transplantes?

A) Descoberta do primeiro antígeno HLA
B) Demonstração da natureza imunológica da rejeição
C) Desenvolvimento de técnicas de sutura e anastomose vascular
D) Desenvolvimento da prova cruzada por citometria de fluxo
E) Identificação dos anticorpos específicos contra o doador

Questão 2

Os estudos de **Peter Medawar** foram fundamentais para a Imunologia dos Transplantes porque demonstraram que:

A) a rejeição do enxerto possui natureza imunológica.
B) a rejeição depende exclusivamente de anticorpos.
C) a compatibilidade ABO impede completamente a rejeição.
D) os antígenos HLA estão presentes apenas nos linfócitos.
E) a rejeição ocorre apenas nos transplantes renais.

Questão 3

O transplante renal realizado por **Joseph Murray e sua equipe em 1954**, entre gêmeos idênticos, tornou-se um marco porque:

A) foi o primeiro transplante realizado após tipificação molecular do HLA.
B) Demonstrou que o transplante poderia apresentar sucesso duradouro na ausência de uma barreira imunológica significativa.
C) utilizou pela primeira vez ciclosporina.
D) demonstrou a existência de anticorpos anti-HLA.
E) foi o primeiro transplante realizado com prova cruzada virtual.

Questão 4

Qual descoberta de **Jean Dausset**, em 1958, contribuiu decisivamente para o desenvolvimento da histocompatibilidade humana?

A) A técnica de anastomose vascular

B) O mecanismo de tolerância imunológica adquirida
C) O primeiro antígeno leucocitário humano do sistema posteriormente denominado HLA
D) A técnica de sequenciamento de nova geração
E) A primeira classificação histológica da rejeição

Questão 5

A principal contribuição de **Paul Terasaki** para o desenvolvimento dos testes de histocompatibilidade foi:

A) a descoberta do HLA-B27.
B) o desenvolvimento e aperfeiçoamento da técnica de microlinfocitotoxicidade.
C) a realização do primeiro transplante hepático.
D) a descoberta da rejeição mediada por linfócitos T.
E) o desenvolvimento do primeiro imunossupressor utilizado em transplantes.

Gabarito comentado — Capítulo 1

Questão 1 — C. Desenvolvimento de técnicas de sutura e anastomose vascular.

Alexis Carrel estabeleceu bases técnicas fundamentais para a cirurgia vascular e para os futuros transplantes de órgãos. Seus trabalhos com sutura e anastomose vascular foram reconhecidos com o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1912.

Questão 2 — A. A rejeição do enxerto possui natureza imunológica.

Peter Medawar demonstrou experimentalmente que a rejeição não era simplesmente consequência de falha cirúrgica ou vascular, mas resultava de uma resposta imunológica contra o enxerto. Seus estudos estabeleceram fundamentos da Imunologia dos Transplantes e da tolerância imunológica adquirida.

Questão 3 — B. Demonstrou que o transplante poderia apresentar sucesso duradouro na ausência de uma barreira imunológica significativa.

Em 1954, Joseph Murray e sua equipe realizaram transplante renal entre gêmeos idênticos. A elevada identidade genética entre doador e receptor reduziu de forma decisiva a barreira imunológica e permitiu demonstrar a viabilidade clínica do transplante renal.

Questão 4 — C. O primeiro antígeno leucocitário humano do sistema posteriormente denominado HLA.

Jean Dausset identificou, em 1958, um antígeno leucocitário humano que se tornaria parte do sistema HLA. Essa descoberta foi fundamental para o desenvolvimento da histocompatibilidade e para a compreensão das diferenças imunogenéticas entre doador e receptor.

Questão 5 — B. Desenvolvimento e aperfeiçoamento da técnica de microlinfocitotoxicidade.

Paul Terasaki e colaboradores desenvolveram e aperfeiçoaram a microlinfocitotoxicidade, permitindo a tipificação HLA em pequena escala e contribuindo decisivamente para os testes de histocompatibilidade e para a prova cruzada.

Conceitos essenciais

A história da Imunologia dos Transplantes resulta da integração entre **cirurgia, imunologia e genética.** Alexis Carrel estabeleceu as bases técnicas da cirurgia vascular; Peter Medawar demonstrou a natureza imunológica da rejeição; Joseph Murray comprovou a viabilidade clínica do transplante renal; Jean Dausset iniciou a caracterização do sistema HLA; e Paul Terasaki desenvolveu métodos que tornaram possível aplicar a histocompatibilidade à prática clínica.

Capítulo 2 — Genética do Sistema HLA

Questão 1

Os genes clássicos do sistema HLA estão localizados:

A) no braço longo do cromossomo 6.
B) no braço curto do cromossomo 6, na região 6p21.3.
C) no cromossomo 2, junto aos genes das imunoglobulinas.
D) no cromossomo 14, junto aos genes do TCR.
E) no cromossomo X.

Questão 2

Quais são os principais loci HLA clássicos de **classe I?**

A) HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP
B) HLA-A, HLA-B e HLA-C
C) HLA-A, HLA-DQ e HLA-DP
D) HLA-B, HLA-DR e HLA-DQ
E) HLA-C, HLA-DP e HLA-DR

Questão 3

A expressão codominante dos genes HLA significa que:

A) apenas os alelos herdados da mãe são expressos.
B) apenas um dos dois haplótipos é expresso em cada célula.
C) os alelos herdados do pai e da mãe são expressos simultaneamente.
D) os alelos paternos são expressos apenas nas moléculas HLA de classe I.
E) um dos alelos herdados sofre inativação após o nascimento.

Questão 4

Considerando dois irmãos biológicos dos mesmos pais, qual é a probabilidade teórica de serem **HLA-idênticos**, isto é, terem herdado os mesmos dois haplótipos parentais?

A) 10%
B) 25%
C) 50%
D) 75%
E) 100%

Questão 5

O denominado **desequilíbrio de ligação** no sistema HLA corresponde:

A) à ausência de expressão de um alelo HLA herdado.
B) à ocorrência obrigatória de recombinação entre os genes HLA.
C) à presença de determinadas combinações de alelos em conjunto com frequência maior do que a esperada pelo acaso.
D) à perda progressiva da diversidade genética do HLA durante a vida.
E) à expressão de apenas um haplótipo em indivíduos heterozigotos.

Gabarito comentado — Capítulo 2

Questão 1 — B. Braço curto do cromossomo 6, região 6p21.3.

O sistema HLA corresponde ao complexo principal de histocompatibilidade humano. Seus genes localizam-se no braço **curto do cromossomo 6, em 6p21.3**, região que contém genes das classes I, II e III.

Questão 2 — B. HLA-A, HLA-B e HLA-C.

Os loci clássicos de classe I são **HLA-A, HLA-B e HLA-C**. As moléculas codificadas por esses genes são expressas na maioria das células nucleadas. Os principais loci de classe II são HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP.

Questão 3 — C. Os alelos maternos e paternos são expressos simultaneamente.

O sistema HLA apresenta **expressão codominante**. Assim, os alelos herdados da mãe e do pai são expressos simultaneamente, aumentando a diversidade de moléculas HLA presentes no indivíduo.

Questão 4 — B. 25%.

Cada filho recebe um haplótipo materno e um paterno. Entre dois irmãos dos mesmos pais, existe teoricamente **25% de probabilidade de compartilharem os dois haplótipos, 50% de compartilharem apenas um e 25% de não compartilharem nenhum.** Esse conceito é particularmente importante na busca de doadores familiares para TCTH.

Questão 5 — C. Determinadas combinações de alelos aparecem juntas com frequência maior que a esperada ao acaso.

Como os genes HLA estão muito próximos no cromossomo 6, alguns alelos de loci diferentes tendem a ser herdados conjuntamente. Essa associação não aleatória é denominada **desequilíbrio de ligação**. Um exemplo citado no capítulo é o haplótipo **HLA-A1, B8, DR3, DQ2.**

Conceitos essenciais

A diversidade genética do sistema HLA resulta principalmente de **grande polimorfismo, expressão codominante e herança em haplótipos**. Cada indivíduo possui dois haplótipos HLA, um materno e outro paterno, e expressa simultaneamente os alelos herdados de ambos. O elevado polimorfismo amplia a capacidade da população de apresentar diferentes peptídeos, mas também aumenta a possibilidade de diferenças imunogenéticas entre doador e receptor.

Capítulo 3 — Estrutura e Função das Moléculas HLA

Questão 1

Qual alternativa descreve corretamente a estrutura das moléculas **HLA de classe I?**

A) Duas cadeias transmembrana, α e β, de tamanho semelhante
B) Uma cadeia pesada associada de forma não covalente à β2-microglobulina
C) Uma cadeia leve associada covalentemente à β2-microglobulina
D) Três cadeias polipeptídicas idênticas
E) Uma molécula formada apenas pela β2-microglobulina.

Questão 2

As moléculas HLA de classe I são expressas predominantemente:

A) apenas em linfócitos B.
B) apenas em células dendríticas e macrófagos.
C) na maioria das células nucleadas e também nas plaquetas.
D) exclusivamente nas células do sistema mononuclear fagocitário.
E) apenas em células infectadas por vírus.

Questão 3

Na via de apresentação de antígenos pelo **HLA de classe I**, os peptídeos derivados de proteínas citoplasmáticas:

A) são transportados ao retículo endoplasmático pelas proteínas TAP1 e TAP2.
B) ligam-se inicialmente ao CLIP.
C) são captados exclusivamente por fagocitose.
D) são apresentados predominantemente aos linfócitos T CD4+.
E) são processados apenas nos lisossomos.

Questão 4

As moléculas HLA de classe II apresentam predominantemente:

A) peptídeos intracelulares aos linfócitos T CD8+.
B) peptídeos provenientes do meio extracelular aos linfócitos T CD4+.
C) proteínas intactas aos linfócitos B.
D) lipídios aos neutrófilos.
E) peptídeos citoplasmáticos exclusivamente às células NK.

Questão 5

O princípio denominado restrição pelo **MHC** significa que o TCR reconhece:

A) apenas o peptídeo livre no meio extracelular.
B) apenas a molécula HLA sem peptídeo.
C) a combinação formada pela molécula HLA e pelo peptídeo apresentado.
D) exclusivamente proteínas intactas presentes na superfície celular.
E) apenas moléculas HLA provenientes do próprio linfócito T.

Gabarito comentado — Capítulo 3

Questão 1 — B. Uma cadeia pesada associada de forma não covalente à β2-microglobulina.

As moléculas HLA de classe I são constituídas por uma cadeia pesada, com três domínios extracelulares, associada de forma não covalente à β2-microglobulina. Os domínios α1 e α2 formam a fenda de ligação do peptídeo, enquanto α3 participa da interação com CD8.

Questão 2 — C. Na maioria das células nucleadas e também nas plaquetas.

O HLA de classe I apresenta ampla distribuição celular e participa da apresentação de peptídeos predominantemente intracelulares aos linfócitos T CD8+.

Questão 3 — A. São transportados ao retículo endoplasmático pelas proteínas TAP1 e TAP2.

Proteínas citoplasmáticas são degradadas pelo proteassoma, e os peptídeos resultantes são transportados pelas proteínas TAP1 e TAP2 para o retículo endoplasmático, onde se ligam ao HLA de classe I.

Questão 4 — B. Peptídeos provenientes do meio extracelular aos linfócitos T CD4+.

Na via de classe II, proteínas provenientes predominantemente do meio extracelular são captadas por endocitose ou fagocitose, degradadas em compartimentos endossômicos e lisossômicos e apresentadas aos linfócitos T CD4+.

Questão 5 — C. A combinação formada pela molécula HLA e pelo peptídeo apresentado.

O TCR não reconhece normalmente o peptídeo isolado. Ele reconhece o complexo HLA + peptídeo. Na classe I, esse complexo é reconhecido por linfócitos T CD8+; na classe II, por linfócitos T CD4+. Esse princípio é denominado restrição pelo MHC.

Conceitos essenciais

As moléculas HLA têm como função central **ligar peptídeos e apresentá-los aos linfócitos T**. O HLA de classe I apresenta predominantemente peptídeos intracelulares aos linfócitos **T CD8+**, enquanto o HLA de classe II apresenta predominantemente peptídeos provenientes do meio extracelular aos linfócitos **T CD4+**. O reconhecimento pelo TCR depende do complexo formado pela molécula HLA e pelo peptídeo nela apresentado.

Questão 1

No **transplante autólogo**, doador e receptor:

A) pertencem à mesma espécie, mas são geneticamente diferentes.
B) são irmãos HLA-idênticos.
C) são o mesmo indivíduo.
D) pertencem a espécies diferentes.
E) são obrigatoriamente gêmeos monozigóticos.

Questão 2

O transplante realizado entre **gêmeos monozigóticos** é classificado como:

A) autólogo.
B) singênico.
C) alogênico.
D) xenogênico.
E) heterólogo.

Questão 3

Qual alternativa caracteriza corretamente o **transplante alogênico?**

A) Doador e receptor são o mesmo indivíduo.
B) Ocorre entre indivíduos geneticamente idênticos.
C) Ocorre entre indivíduos geneticamente diferentes da mesma espécie.
D) Ocorre exclusivamente entre espécies diferentes.
E) Não apresenta risco de rejeição imunológica.

Questão 4

Nos transplantes alogênicos, a resposta imunológica contra o enxerto pode ocorrer principalmente porque:

A) doador e receptor apresentam necessariamente grupos sanguíneos diferentes.
B) existem diferenças entre as moléculas HLA e outros aloantígenos do doador e do receptor.
C) o enxerto não apresenta moléculas HLA.
D) somente anticorpos naturais reconhecem o enxerto.
E) os linfócitos T não participam da rejeição.

Questão 5

O transplante **xenogênico** é definido como aquele realizado:

A) entre duas regiões diferentes do mesmo indivíduo.
B) entre irmãos geneticamente semelhantes.
C) entre indivíduos geneticamente diferentes da mesma espécie.
D) entre indivíduos de espécies diferentes.
E) somente entre gêmeos monozigóticos.

Gabarito comentado — Capítulo 4

Questão 1 — C. São o mesmo indivíduo.

No transplante autólogo, o enxerto é retirado e utilizado no próprio indivíduo. Como não existem diferenças genéticas entre doador e receptor, não ocorre rejeição imunológica do enxerto.

Questão 2 — B. Singênico.

O transplante singênico ocorre entre indivíduos geneticamente idênticos, como gêmeos monozigóticos. A identidade dos antígenos de histocompatibilidade torna a rejeição imunológica praticamente inexistente.

Questão 3 — C. Ocorre entre indivíduos geneticamente diferentes da mesma espécie.

O transplante alogênico é a modalidade de maior importância clínica e inclui, por exemplo, transplantes de rim, fígado, coração e pulmão.

Questão 4 — B. Existem diferenças entre as moléculas HLA e outros aloantígenos.

As diferenças de histocompatibilidade entre doador e receptor podem ser reconhecidas pelo sistema imunológico, desencadeando respostas de linfócitos T e produção de anticorpos contra o enxerto. Por isso, a avaliação da compatibilidade é fundamental nos transplantes alogênicos.

Questão 5 — D. Entre indivíduos de espécies diferentes.

O transplante xenogênico ocorre entre espécies diferentes. As grandes diferenças antigênicas constituem importantes barreiras imunológicas e podem desencadear respostas humorais e celulares intensas contra o enxerto.

Conceitos essenciais

Os transplantes são classificados conforme a relação entre doador e receptor. No **autólogo**, doador e receptor são o mesmo indivíduo; no **singênico**, são geneticamente idênticos; no **alogênico**, são indivíduos geneticamente diferentes da mesma espécie; e no **xenogênico**, pertencem a espécies diferentes.

De forma geral, **quanto maior a diferença antigênica entre doador e receptor, maior tende a ser o potencial de reconhecimento imunológico do enxerto.** Esse princípio ajuda a compreender posteriormente o alorreconhecimento, a formação de DSA e a rejeição dos transplantes.

Capítulo 5 — Alorreconhecimento e Resposta Imunológica ao Enxerto

Questão 1

O **alorreconhecimento** corresponde:

A) ao reconhecimento de microrganismos presentes no enxerto.
B) ao processo pelo qual o sistema imunológico do receptor identifica moléculas HLA alogênicas presentes no enxerto.
C) à ativação exclusiva dos linfócitos B do doador.
D) à destruição direta do enxerto pelo complemento, sem participação celular.
E) ao reconhecimento de antígenos próprios do receptor.

Questão 2

Na **via direta de alorreconhecimento:**

A) as proteínas do doador são processadas por células apresentadoras do receptor.
B) somente os linfócitos B participam da resposta.
C) células apresentadoras de antígeno do doador apresentam diretamente suas moléculas HLA aos linfócitos T do receptor.
D) moléculas HLA do receptor são apresentadas aos linfócitos T do doador.
E) ocorre exclusivamente produção de anticorpos.

Questão 3

Qual característica está mais associada à **via indireta de alorreconhecimento?**

A) Predomina nas primeiras semanas e é o principal mecanismo da rejeição celular aguda.
B) É uma resposta mais lenta e persistente, importante na rejeição crônica e na produção de anticorpos.
C) Depende exclusivamente de células dendríticas do doador.

D) Não envolve processamento de proteínas do doador.
E) Ocorre somente antes do transplante.

Questão 4

Na **via semidireta**, as células apresentadoras de antígeno do receptor:

A) deixam de expressar moléculas HLA próprias.
B) apresentam exclusivamente peptídeos derivados de microrganismos.
C) adquirem moléculas HLA intactas provenientes das células do doador, por meio de vesículas extracelulares ou transferência de membrana.
D) são substituídas progressivamente por células dendríticas do doador.
E) ativam exclusivamente linfócitos B.

Questão 5

Após a ativação da resposta imunológica contra o enxerto, qual associação está correta?

A) Linfócitos T CD8+ — produção exclusiva de anticorpos anti-HLA.
B) Linfócitos T CD4+ — citotoxicidade direta como único mecanismo efetor.
C) Linfócitos B — diferenciação em plasmócitos e produção de anticorpos anti-HLA.
D) Linfócitos T CD8+ — produção de imunoglobulinas.
E) Linfócitos B — destruição direta do enxerto por mecanismos citotóxicos.

Gabarito comentado — Capítulo 5

Questão 1 — B. Identificação de moléculas HLA alogênicas presentes no enxerto.

O alorreconhecimento é o processo pelo qual o sistema imunológico do receptor identifica moléculas HLA alogênicas do enxerto. Esse reconhecimento inicia a ativação dos linfócitos T e constitui o primeiro passo da resposta imunológica que pode culminar em rejeição.

Questão 2 — C. Células apresentadoras do doador apresentam diretamente suas moléculas HLA aos linfócitos T do receptor.

Na via direta, células dendríticas provenientes do enxerto migram para os linfonodos do receptor e apresentam diretamente moléculas HLA do doador aos linfócitos T. Essa via é especialmente importante nas primeiras semanas e na rejeição celular aguda.

Questão 3 — B. É mais lenta, persistente e importante na rejeição crônica e na produção de anticorpos.

Na via indireta, proteínas provenientes do doador são captadas e processadas pelas células apresentadoras de antígeno do receptor e apresentadas em moléculas HLA próprias. Essa via apresenta resposta mais lenta e persistente, relacionando-se à rejeição crônica e à resposta humoral.

Questão 4 — C. Adquirem moléculas HLA intactas provenientes das células do doador.

Na via semidireta, células apresentadoras do receptor incorporam moléculas HLA intactas do doador por vesículas extracelulares, como exossomos, ou por transferência de membrana. Isso permite prolongar o reconhecimento do enxerto mesmo após a redução das células apresentadoras provenientes do doador.

Questão 5 — C. Linfócitos B diferenciam-se em plasmócitos e produzem anticorpos anti-HLA.

Os linfócitos T auxiliares estimulam os linfócitos B, que podem diferenciar-se em plasmócitos e produzir anticorpos anti-HLA específicos contra o doador. Esses anticorpos podem ativar o complemento, promover lesão endotelial e participar da rejeição mediada por anticorpos.

Conceitos essenciais

O **alorreconhecimento** é o primeiro passo da resposta imunológica contra um enxerto alogênico. Ele pode ocorrer pelas vias **direta, indireta e semidireta**. A via direta predomina na rejeição celular aguda; a via indireta é particularmente importante na rejeição crônica e favorece a produção de anticorpos; e a via semidireta contribui para prolongar o reconhecimento do enxerto.

A ativação completa dos linfócitos T exige **reconhecimento antigênico, coestimulação e citocinas**. Os linfócitos T CD8+ podem exercer citotoxicidade direta, enquanto os T CD4+ produzem citocinas, recrutam macrófagos e amplificam a inflamação. A cooperação entre linfócitos T e B é fundamental para a produção de anticorpos anti-HLA.

Capítulo 6 — Tipificação Molecular do HLA

Questão 1

A principal vantagem da tipificação molecular do HLA em relação à sorologia é:

A) identificar exclusivamente proteínas HLA expressas na membrana celular.
B) permitir a caracterização direta das diferenças existentes no DNA.
C) dispensar completamente a amplificação do DNA.
D) identificar somente antígenos HLA de classe I.
E) depender obrigatoriamente de células viáveis.

Questão 2

Na técnica **PCR-SSP**, a identificação dos alelos HLA baseia-se principalmente:

A) na reação entre anticorpos e moléculas HLA da superfície celular.
B) na amplificação do DNA utilizando primers específicos para determinadas sequências HLA.
C) na análise direta de anticorpos anti-HLA no soro.
D) na hibridização exclusiva com microesferas fluorescentes, sem PCR.
E) no sequenciamento paralelo de genes completos.

Questão 3

A técnica **PCR-SSO** utilizada em conjunto com a tecnologia Luminex baseia-se:

A) na destruição de linfócitos que expressam determinados antígenos HLA.
B) no sequenciamento direto de todos os nucleotídeos dos genes HLA.
C) na hibridização de DNA amplificado com sondas específicas ligadas a diferentes populações de microesferas.
D) exclusivamente na visualização de bandas por eletroforese.
E) na detecção de anticorpos específicos contra o doador.

Questão 4

Qual método permite sequenciar simultaneamente regiões extensas dos genes HLA, proporcionando alta resolução e melhor definição da fase dos alelos?

A) Sorologia
B) PCR-SSP
C) PCR-SSO
D) NGS
E) Microlinfocitotoxicidade

Questão 5

A escolha do método de tipificação molecular do HLA deve considerar:

A) apenas o custo do exame.
B) exclusivamente o número de loci HLA analisados.
C) objetivo clínico, resolução necessária, tempo disponível, infraestrutura laboratorial e contexto do transplante.
D) somente a idade do receptor.
E) apenas a presença de anticorpos anti-HLA.

Gabarito comentado — Capítulo 6

Questão 1 — B. Permitir a caracterização direta das diferenças existentes no DNA.

A evolução da sorologia para os métodos moleculares possibilitou identificar diretamente sequências e variantes dos genes HLA, aumentando a precisão da tipificação e permitindo caracterizar os alelos com maior resolução.

Questão 2 — B. Amplificação do DNA utilizando primers específicos.

A PCR-SSP emprega primers específicos para determinadas sequências HLA. A presença ou ausência de amplificação permite identificar alelos ou grupos de alelos, com resolução dependente da metodologia utilizada.

Questão 3 — C. Hibridização de DNA amplificado com sondas específicas ligadas a microesferas.

Na PCR-SSO, regiões dos genes HLA são inicialmente amplificadas e depois hibridizadas com sondas específicas. No sistema Luminex, essas sondas estão ligadas a diferentes populações de microesferas, e o padrão de fluorescência permite a atribuição dos alelos HLA.

Questão 4 — D. NGS.

O sequenciamento de nova geração permite o sequenciamento paralelo de regiões extensas dos genes HLA, oferecendo alta a muito alta resolução e melhor definição da fase dos alelos.

Questão 5 — C. Objetivo clínico, resolução, tempo, infraestrutura e contexto do transplante.

Não existe um único método ideal para todas as situações. A escolha depende da finalidade clínica, do grau de resolução necessário, do tempo disponível, da infraestrutura laboratorial e do contexto em que a tipificação será utilizada.

Conceitos essenciais

A tipificação HLA evoluiu progressivamente da **sorologia para métodos moleculares**, permitindo passar da identificação do fenótipo HLA para a caracterização direta do genótipo. Entre os principais métodos estão **PCR-SSP, PCR-SSO, sequenciamento de Sanger e NGS**.

A resolução aumenta progressivamente entre as diferentes metodologias, mas a escolha do método deve ser adequada à finalidade clínica. A tipificação molecular fornece a base genética para comparar doador e receptor e, associada à pesquisa de anticorpos anti-HLA, contribui para a avaliação da compatibilidade e do risco imunológico do transplante.

Capítulo 7 — Sensibilização e Anticorpos anti-HLA

Questão 1

Quais são os principais eventos capazes de provocar **sensibilização anti-HLA?**

A) Infecções virais, vacinação e uso de antibióticos.
B) Gestação, transfusão sanguínea e transplante anterior.
C) Apenas transfusão sanguínea.
D) Apenas transplante prévio.
E) Doenças autoimunes e neoplasias.

Questão 2

O ensaio **Single Antigen Beads (SAB)** tem como principal finalidade:

A) realizar a tipificação molecular do HLA do doador.
B) medir diretamente a concentração absoluta de anticorpos.
C) identificar especificidades individuais de anticorpos anti-HLA.
D) substituir a prova cruzada em todas as situações.
E) detectar exclusivamente anticorpos de classe I.

Questão 3

Em relação ao **MFI** nos ensaios SAB, é correto afirmar que:

A) corresponde à concentração absoluta de anticorpo no soro.
B) existe um valor universal de MFI que define sozinho a relevância clínica.
C) deve ser interpretado como medida semiquantitativa e em conjunto com outros dados clínicos e laboratoriais.
D) valores elevados indicam obrigatoriamente rejeição do enxerto.
E) não sofre influência das características técnicas do ensaio.

Questão 4

Qual alternativa distingue corretamente **PRA** e **cPRA**?

A) PRA e cPRA são exatamente o mesmo exame.
B) PRA é calculado pelas frequências populacionais, enquanto cPRA mede diretamente a reatividade do soro.
C) PRA deriva da reatividade observada em um painel, enquanto cPRA é um cálculo populacional baseado nos antígenos HLA considerados inaceitáveis.
D) PRA identifica DSA e cPRA identifica apenas anticorpos não específicos.
E) cPRA é utilizado somente após o transplante.

Questão 5

Um anticorpo anti-HLA é considerado **DSA** quando:

A) apresenta MFI elevado.
B) pertence à classe II.
C) é detectado antes do transplante.
D) sua especificidade corresponde a uma molécula HLA presente no doador.
E) está presente em qualquer paciente sensibilizado.

Gabarito comentado — Capítulo 7

Questão 1 — B. Gestação, transfusão sanguínea e transplante anterior.

Esses são os principais eventos sensibilizantes descritos no capítulo e podem levar à formação de anticorpos anti-HLA no receptor.

Questão 2 — C. Identificar especificidades individuais de anticorpos anti-HLA.

O ensaio SAB permite determinar contra quais moléculas HLA específicas o receptor apresenta anticorpos, sendo fundamental para caracterizar o perfil de sensibilização.

Questão 3 — C. Medida semiquantitativa que deve ser interpretada em conjunto com outros dados.

O MFI corresponde à intensidade de fluorescência observada no ensaio, mas não representa uma concentração absoluta de anticorpo. Não existe um ponto de corte universal que, isoladamente, determine sua relevância clínica.

Questão 4 — C. PRA deriva de reatividade observada; cPRA é um cálculo populacional.

O PRA expressa a proporção de um painel contra a qual o soro apresenta reatividade. O cPRA utiliza os antígenos HLA considerados inaceitáveis e suas frequências na população de doadores para estimar a proporção de potenciais doadores incompatíveis.

Questão 5 — D. Sua especificidade corresponde a uma molécula HLA presente no doador.

A simples presença de anticorpo anti-HLA não significa que exista DSA. É necessário comparar as especificidades dos anticorpos do receptor com a tipificação HLA do doador.

Conceitos essenciais

A sensibilização anti-HLA ocorre principalmente após gestação, transfusão ou transplante anterior. O SAB permite identificar as especificidades dos anticorpos anti-HLA, enquanto o MFI deve ser considerado uma medida semiquantitativa e nunca interpretado isoladamente.

O PRA expressa reatividade observada contra um painel, enquanto o cPRA é um cálculo populacional baseado nos antígenos considerados inaceitáveis. Um anticorpo é classificado como DSA somente quando sua especificidade corresponde a uma molécula HLA presente naquele doador. DSA pré-formados estão presentes antes do transplante, enquanto DSA de novo aparecem posteriormente em resposta ao enxerto.

Capítulo 8 — Prova Cruzada e Avaliação da Compatibilidade Imunológica

Questão 1

Na prova cruzada por **citotoxicidade dependente do complemento (CDC)**, um resultado positivo indica:

A) ausência de anticorpos contra o doador.
B) presença de anticorpos capazes de se ligar aos linfócitos do doador e provocar lise dependente de complemento.
C) presença exclusiva de anticorpos não-HLA.
D) ausência de risco imunológico.
E) identificação direta dos alelos HLA do doador.

Questão 2

Em comparação com a prova cruzada por CDC, o **flow crossmatch (FCXM):**

A) é menos sensível.
B) detecta apenas anticorpos que fixam complemento.
C) detecta IgG do receptor ligada aos linfócitos do doador e apresenta maior sensibilidade.
D) não utiliza células do doador.
E) substitui obrigatoriamente todos os demais métodos.

Questão 3

A **prova cruzada virtual (VXM)** baseia-se principalmente:

A) na incubação direta do soro do receptor com linfócitos do doador.
B) na comparação entre a tipificação HLA do doador e as especificidades de anticorpos anti-HLA do receptor.
C) exclusivamente no valor do PRA.
D) somente na intensidade do MFI.
E) na detecção de lise celular por complemento.

Questão 4

Um paciente apresenta **CDC negativo e FCXM positivo.** Segundo o capítulo, esse resultado pode ocorrer porque:

A) o FCXM é menos sensível que o CDC.
B) o CDC detecta anticorpos em níveis mais baixos que o FCXM.
C) podem existir anticorpos em quantidade insuficiente para provocar lise pelo complemento, mas ainda detectáveis pelo FCXM.
D) esse padrão exclui a presença de anticorpos.
E) resultados discordantes entre os testes não têm significado clínico.

Questão 5

A avaliação final da compatibilidade imunológica para o transplante deve ser baseada:

A) exclusivamente no resultado do CDC.
B) apenas na presença ou ausência de DSA.
C) somente no FCXM.
D) na integração da tipificação HLA, anticorpos anti-HLA, DSA, provas cruzadas e contexto clínico.
E) exclusivamente no cPRA.

Gabarito comentado — Capítulo 8

Questão 1 — B. Presença de anticorpos capazes de provocar lise dependente de complemento.

Na prova cruzada por CDC, o soro do receptor é colocado em contato com linfócitos do doador na presença de complemento. Quando existem anticorpos citotóxicos relevantes, ocorre ativação do complemento e lise celular.

Questão 2 — C. Detecta IgG ligada aos linfócitos do doador e é mais sensível que o CDC.

O FCXM identifica anticorpos IgG do receptor ligados às células do doador por citometria de fluxo. É mais sensível que o CDC e pode detectar anticorpos em níveis insuficientes para produzir lise celular.

Questão 3 — B. Comparação entre HLA do doador e anticorpos do receptor.

A VXM não é uma prova cruzada física. Ela resulta da comparação entre a tipificação HLA do doador e as especificidades de anticorpos anti-HLA do receptor, geralmente determinadas por SAB.

Questão 4 — C. Anticorpos podem estar abaixo do limiar necessário para lise pelo complemento.

CDC, FCXM, SAB e VXM avaliam aspectos diferentes da resposta humoral. Assim, um FCXM positivo com CDC negativo pode refletir anticorpos detectáveis por citometria de fluxo, mas em níveis insuficientes para provocar citotoxicidade dependente de complemento.

Questão 5 — D. Integração dos diferentes dados laboratoriais e do contexto clínico.

Nenhum teste isolado define sozinho a compatibilidade imunológica. A decisão depende da análise conjunta da tipificação HLA, do perfil de anticorpos anti-HLA, da presença ou ausência de DSA, das provas cruzadas celulares e do contexto clínico do transplante.

Conceitos essenciais

O CDC, o FCXM e a VXM são métodos complementares e não equivalentes. O CDC demonstra citotoxicidade dependente de complemento e apresenta menor sensibilidade. O FCXM detecta IgG ligada às células do doador e é mais sensível. A VXM não utiliza contato entre soro e células; compara o HLA do doador com as especificidades de anticorpos do receptor.

Resultados discordantes podem ocorrer e devem ser interpretados no contexto global. A presença de DSA no SAB não implica obrigatoriamente positividade do CDC ou do FCXM. A decisão sobre o transplante resulta da **integração dos dados laboratoriais com o contexto clínico**, e não de um único teste isolado.

Capítulo 9 — Transplantes de Órgãos Sólidos

Questão 1

No **transplante renal**, a avaliação imunológica pré-transplante integra principalmente:

A) apenas compatibilidade ABO.
B) tipificação HLA, grau de sensibilização, pesquisa de anticorpos anti-HLA, identificação de DSA e prova cruzada.
C) somente biópsia renal.
D) exclusivamente pesquisa de anticorpos não-HLA.
E) apenas função renal do receptor.

Questão 2

No **transplante cardíaco**, o crossmatch virtual tem especial importância porque:

A) substitui obrigatoriamente a tipificação HLA.
B) o coração apresenta privilégio imunológico.
C) a urgência e o curto tempo de isquemia podem impedir que se aguarde uma prova cruzada física.
D) anticorpos anti-HLA não têm importância nesse transplante.
E) a compatibilidade HLA determina sempre a escolha do doador.

Questão 3

Qual característica imunológica distingue particularmente o **transplante hepático?**

A) Dependência absoluta de compatibilidade HLA completa.
B) Contraindicação obrigatória diante de qualquer DSA.

C) Relativa tolerogenicidade e menor dependência da compatibilidade HLA para seleção do doador.
D) Ausência de rejeição mediada por células T.
E) Impossibilidade de rejeição mediada por anticorpos.

Questão 4

No **transplante pulmonar**, uma das principais particularidades do acompanhamento tardio é:

A) a disfunção crônica do aloenxerto pulmonar, que pode se apresentar como síndrome da bronquiolite obliterante (BOS) e a síndrome restritiva do aloenxerto (RAS).
B) a ausência de participação de anticorpos anti-HLA.
C) a impossibilidade de rejeição celular.
D) a falta de necessidade de diferenciar rejeição de infecção.
E) a ausência de papel da biópsia transbrônquica.

Questão 5

Em relação ao **transplante de córnea**, é correto afirmar que:

A) HLA, DSA e prova cruzada têm o mesmo papel central observado no transplante renal.
B) a rejeição é predominantemente mediada por anticorpos.
C) a córnea apresenta relativo privilégio imunológico, reduzido quando ocorre neovascularização.
D) a biópsia é o método rotineiro para diagnóstico de rejeição.
E) a lesão endotelial não compromete a transparência da córnea.

Gabarito comentado — Capítulo 9

Questão 1 — B. Tipificação HLA, sensibilização, anticorpos anti-HLA, DSA e prova cruzada.

No transplante renal, esses elementos são fundamentais para estimar o risco imunológico e selecionar o doador. DSA clinicamente relevantes, sobretudo quando associados a prova cruzada positiva, podem indicar maior risco de rejeição mediada por anticorpos.

Questão 2 — C. A urgência e o curto tempo de isquemia podem impedir que se aguarde uma prova cruzada física.

No transplante cardíaco, a compatibilidade HLA é desejável, mas não costuma ser o principal critério isolado de seleção. O crossmatch virtual permite comparar rapidamente os anticorpos do receptor com o HLA do potencial doador.

Questão 3 — C. Relativa tolerogenicidade e menor dependência da compatibilidade HLA.

O fígado possui características imunorreguladoras próprias e apresenta menor dependência da compatibilidade HLA que o rim e o coração. DSA ou crossmatch positivo, isoladamente, não constituem necessariamente contraindicação ao transplante hepático.

Questão 4 — A. CLAD, podendo se apresentar como BOS ou RAS.

A disfunção crônica do aloenxerto pulmonar é uma limitação importante no seguimento a longo prazo. Entre seus fenótipos estão a síndrome da bronquiolite obliterante (BOS) e a síndrome restritiva do aloenxerto (RAS).

Questão 5 — C. A córnea apresenta relativo privilégio imunológico, reduzido pela neovascularização.

Nos transplantes corneanos de baixo risco, HLA, DSA e prova cruzada não possuem o mesmo papel central observado nos órgãos sólidos vascularizados. A neovascularização reduz o privilégio imunológico e aumenta o risco de rejeição, predominantemente mediada por células T.

Conceitos essenciais

Os diferentes transplantes de órgãos sólidos compartilham princípios de **HLA, sensibilização, DSA e prova cruzada**, mas o peso relativo de cada componente varia conforme o órgão. No rim, esses elementos são centrais; no coração, o crossmatch virtual ganha importância pela urgência e pelo curto tempo de isquemia; no fígado, há maior tolerogenicidade e menor dependência da compatibilidade HLA; no pulmão, destacam-se a rejeição celular e humoral, a CLAD e a necessidade de diferenciar rejeição de infecção.

A **córnea** constitui uma exceção importante por seu relativo privilégio imunológico. Nos enxertos de baixo risco, a avaliação de histocompatibilidade tem papel mais limitado; a neovascularização, entretanto, aumenta a exposição imunológica e o risco de rejeição.

Capítulo 10 — Rejeição aos Transplantes

Questão 1

A rejeição **hiperaguda** caracteriza-se por:

A) ocorrer meses ou anos após o transplante.
B) depender principalmente da ativação clonal de linfócitos T.
C) ocorrer em minutos a poucas horas, devido a anticorpos pré-formados contra antígenos do doador.
D) apresentar evolução lenta e progressiva.
E) não envolver ativação do complemento.

Questão 2

Na **rejeição mediada por anticorpos (AMR)**, o principal alvo dos DSA é:

A) o endotélio vascular do enxerto.
B) exclusivamente os linfócitos T do receptor.
C) apenas os ductos biliares.
D) somente as células musculares do órgão transplantado.
E) exclusivamente as células apresentadoras de antígeno do receptor.

Questão 3

Na rejeição aguda mediada por células T, especialmente no transplante renal, são achados histopatológicos característicos:

A) glomerulite e deposição isolada de C4d.
B) infiltrado linfocitário intersticial, tubulite e endotelite.
C) apenas trombose difusa.
D) somente fibrose intersticial e atrofia tubular.
E) ausência de infiltrado inflamatório.

Questão 4

Segundo o capítulo, o diagnóstico da **rejeição mediada por anticorpos** deve integrar:

A) exclusivamente o valor do MFI.
B) somente a presença de DSA.
C) histopatologia, evidência de interação anticorpo-endotélio e presença de DSA.
D) apenas a deposição de C4d.
E) somente a evolução clínica.

Questão 5

A rejeição crônica caracteriza-se principalmente por:

A) evento abrupto e reversível ocorrido imediatamente após a reperfusão.
B) inflamação persistente, remodelamento vascular, fibrose progressiva e atrofia do enxerto.
C) mecanismo exclusivamente humoral.
D) ausência de participação de fatores não imunológicos.
E) reversão completa após o estabelecimento da fibrose.

Gabarito comentado — Capítulo 10

Questão 1 — C. Ocorre em minutos a poucas horas e resulta de anticorpos pré-formados.

A rejeição hiperaguda é a forma mais precoce e fulminante. Anticorpos pré-formados ligam-se ao endotélio do doador, ativam rapidamente o complemento e desencadeiam trombose da microcirculação, isquemia e necrose do enxerto.

Questão 2 — A. O endotélio vascular do enxerto.

Na AMR, os DSA reconhecem antígenos presentes no endotélio vascular. A interação anticorpo-endotélio pode ativar complemento, promover inflamação da microcirculação e causar lesão progressiva do enxerto.

Questão 3 — B. Infiltrado linfocitário intersticial, tubulite e endotelite.

A rejeição aguda celular é mediada principalmente por linfócitos T CD4+ e CD8+. No transplante renal, os achados típicos incluem infiltrado intersticial, tubulite e comprometimento vascular, avaliados segundo os critérios de Banff.

Questão 4 — C. Histopatologia, interação anticorpo-endotélio e DSA.

O diagnóstico da AMR não deve se basear em um único marcador. Segundo o capítulo, a classificação de Banff integra evidência histológica de lesão, evidência de interação anticorpo-endotélio e presença de DSA circulantes.

Questão 5 — B. Inflamação persistente, remodelamento vascular, fibrose progressiva e atrofia.

A rejeição crônica evolui durante meses ou anos e resulta da interação de mecanismos imunológicos celulares e humorais com fatores não imunológicos. A fibrose avançada, uma vez estabelecida, é geralmente irreversível.

Conceitos essenciais

As principais formas de rejeição diferem pelo **tempo de aparecimento e pelo mecanismo predominante.** A rejeição hiperaguda decorre de anticorpos pré-formados e ocorre imediatamente; a AMR envolve DSA e lesão do endotélio; a rejeição aguda celular resulta da ativação dos linfócitos T; e a rejeição crônica corresponde a processo progressivo de inflamação, lesão vascular e fibrose.

A **biópsia do enxerto e a integração dos dados clínicos, histopatológicos** e **imunológicos** são fundamentais para distinguir os diferentes tipos de rejeição. A presença isolada de DSA não define, por si só, rejeição mediada por anticorpos.

Capítulo 11 — Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas

Questão 1

As principais fontes de células-tronco hematopoéticas utilizadas no TCTH são:

A) medula óssea, sangue periférico mobilizado e sangue de cordão umbilical.
B) apenas medula óssea e fígado.
C) sangue periférico não mobilizado e linfonodos.
D) timo, baço e medula óssea.
E) exclusivamente sangue de cordão umbilical.

Questão 2

No TCTH alogênico, uma característica imunológica particularmente importante é:

A) a resposta ocorre somente do receptor contra o enxerto.
B) a resposta ocorre somente do enxerto contra o receptor.
C) pode ocorrer resposta imunológica bidirecional: receptor contra enxerto e enxerto contra receptor.
D) a compatibilidade HLA não interfere no risco imunológico.
E) não existe risco de doença do enxerto contra o hospedeiro.

Questão 3

Na seleção de um doador aparentado para TCTH, a probabilidade teórica de dois irmãos apresentarem os mesmos dois haplótipos HLA é:

A) 10%.
B) 25%.
C) 50%.
D) 75%.
E) 100%.

Questão 4

A **doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)** ocorre quando:

A) linfócitos do receptor destroem exclusivamente células hematopoéticas próprias.
B) anticorpos do doador provocam apenas hemólise.
C) linfócitos imunocompetentes do doador reconhecem tecidos do receptor como não próprios e desencadeiam resposta imunológica.
D) ocorre ausência completa de células T no enxerto.
E) há apenas falha mecânica da infusão das células-tronco.

Questão 5

Em relação ao **quimerismo após o TCTH**, é correto afirmar que:

A) quimerismo misto significa obrigatoriamente falha do transplante.
B) o quimerismo avalia exclusivamente a recuperação da contagem de neutrófilos.
C) os STR não permitem distinguir DNA do doador e do receptor.
D) o quimerismo determina a origem genética das células hematopoéticas, e sua evolução seriada pode ser mais informativa que um resultado isolado.
E) quimerismo e doença residual mensurável são conceitos equivalentes.

Gabarito comentado — Capítulo 11

Questão 1 — A. Medula óssea, sangue periférico mobilizado e sangue de cordão umbilical.

O capítulo apresenta essas três fontes principais de células-tronco hematopoéticas utilizadas no transplante.

Questão 2 — C. Resposta imunológica bidirecional.

No TCTH alogênico, células residuais do receptor podem atacar as células do doador e contribuir para falha do enxerto. Na direção inversa, linfócitos do doador podem reconhecer tecidos do receptor e causar DECH. Essa dualidade é uma diferença importante em relação aos transplantes de órgãos sólidos.

Questão 3 — B. 25%.

Cada indivíduo recebe um haplótipo HLA de cada progenitor. Entre irmãos, a probabilidade teórica é de 25% para compartilhar os dois haplótipos, 50% para compartilhar apenas um e 25% para não compartilhar nenhum.

Questão 4 — C. Linfócitos imunocompetentes do doador reconhecem tecidos do receptor.

A DECH decorre principalmente da ativação de linfócitos T provenientes do enxerto contra antígenos do hospedeiro. Diferenças HLA aumentam o potencial de reconhecimento alogênico, embora mesmo irmãos HLA-idênticos possam apresentar diferenças em antígenos menores de histocompatibilidade.

Questão 5 — D. O quimerismo identifica a origem genética das células e deve ser acompanhado evolutivamente.

A análise do quimerismo compara os perfis genéticos do receptor antes do transplante, do doador e do receptor após o transplante. STRs permitem distinguir as duas populações celulares. Quimerismo misto não significa obrigatoriamente falha ou recaída; frequentemente, a evolução seriada é mais importante que uma medida isolada.

Conceitos essenciais

O TCTH pode utilizar células provenientes da **medula óssea, sangue periférico mobilizado ou sangue de cordão umbilical**. No transplante alogênico, a compatibilidade HLA é central para favorecer o estabelecimento do enxerto e reduzir complicações imunológicas, especialmente a DECH.

Uma particularidade fundamental do TCTH é a **resposta imunológica bidirecional**: o receptor pode rejeitar o enxerto, enquanto células imunocompetentes do enxerto podem atacar o receptor e provocar DECH. Após o transplante, o quimerismo permite determinar a origem genética das células hematopoéticas. O **quimerismo** completo apresenta predomínio de células do doador, enquanto no quimerismo misto coexistem células doador e receptor; sua interpretação deve considerar a evolução seriada e o contexto clínico.

Capítulo 12 — Casos Clínicos de Transplantes

Questão 1

Uma receptora renal apresentava **PRA classe I de 34%**, mas não possuía DSA contra o doador selecionado. As provas cruzadas por CDC e citometria de fluxo foram negativas. Qual a melhor interpretação?

A) O PRA positivo contraindica obrigatoriamente o transplante.
B) PRA positivo significa necessariamente presença de DSA.
C) A paciente estava sensibilizada, mas sem anticorpos específicos contra aquele doador, configurando situação imunológica favorável.
D) A prova cruzada negativa exclui sensibilização.
E) O transplante deveria ser evitado apenas pela incompatibilidade HLA.

Questão 2

Em uma receptora cardíaca, o PRA pré-transplante era 0% para classes I e II, mas havia DSA anti-B76 de baixa intensidade. Após o transplante surgiu DSA anti-DQ5 em níveis elevados, associado posteriormente à AMR. Qual conceito o caso demonstra?

A) PRA de 0% exclui completamente a presença ou o surgimento de DSA.
B) PRA e DSA fornecem informações diferentes e o monitoramento pós-transplante continua sendo necessário.
C) Apenas anticorpos de classe I provocam AMR.
D) DSA anti-DQ não possui importância clínica.
E) O valor de MFI isoladamente define rejeição.

Questão 3

Uma paciente submetida a transplante pulmonar apresentava PRA elevado, três DSA pré-formados, CDC negativa e flow crossmatch positivo para linfócitos T e B. Qual interpretação é mais adequada?

A) Os resultados são incompatíveis entre si e indicam erro laboratorial.
B) A CDC é mais sensível que a citometria de fluxo.
C) A citometria de fluxo pode detectar anticorpos não identificados pela CDC, caracterizando maior risco imunológico.
D) DSA não têm importância no transplante pulmonar.
E) Flow crossmatch positivo isoladamente confirma rejeição instalada.

Questão 4

Uma receptora renal altamente sensibilizada apresentava DSA anti-DR9 pré-formado e provas cruzadas negativas. Após o transplante, a biópsia demonstrou rejeição aguda celular grau IIA. Qual interpretação está correta?

A) A presença de DSA permite classificar automaticamente a rejeição como AMR.
B) DSA e rejeição celular não podem coexistir.
C) A classificação da rejeição deve integrar os dados imunológicos com os achados da biópsia; nesse caso, a rejeição documentada foi celular.
D) Crossmatch negativo exclui qualquer forma de rejeição.
E) O desaparecimento posterior do DSA confirma AMR.

Questão 5

No acompanhamento de uma receptora cardíaca inicialmente sem anticorpos anti-HLA detectáveis, surgiram posteriormente DSA, principalmente anti-DQ2, associados à disfunção do enxerto e rejeição mediada por anticorpos. O principal ensinamento é:

A) ausência de sensibilização pré-transplante exclui DSA de novo.
B) DSA só têm relevância quando presentes antes da cirurgia.
C) o acompanhamento longitudinal dos DSA pode identificar risco imunológico que surge após o transplante.
D) anticorpos anti-DQ desaparecem sempre espontaneamente.
E) biópsia não é necessária quando há DSA.

Gabarito comentado — Capítulo 12

Questão 1 — C. Sensibilização sem DSA contra aquele doador.

O caso demonstra que PRA positivo não significa necessariamente DSA. A receptora apresentava anticorpos contra alguns antígenos HLA, mas nenhum correspondia ao HLA do doador, e as provas cruzadas eram negativas. A evolução inicial foi favorável.

Questão 2 — B. PRA e DSA fornecem informações diferentes.

Mesmo com PRA pré-transplante de 0%, havia DSA anti-B76 de baixa intensidade e, posteriormente, surgiu DSA anti-DQ5 em níveis elevados. O caso reforça a importância do acompanhamento seriado e da interpretação dos DSA em conjunto com função do enxerto e biópsia.

Questão 3 — C. A citometria de fluxo é mais sensível que a CDC.

No caso pulmonar, a CDC foi negativa enquanto o flow crossmatch foi positivo para células T e B. A associação de PRA elevado, DSA pré-formados e FCXM positivo caracterizou elevado risco imunológico, embora tenha ocorrido boa evolução sob manejo intensivo.

Questão 4 — C. A classificação depende da integração com a biópsia.

Apesar da presença de DSA anti-DR9, a biópsia mostrou rejeição aguda mediada por células grau IIA. O caso ilustra que DSA circulante não permite classificar automaticamente o episódio como AMR.

Questão 5 — C. O acompanhamento longitudinal dos DSA é fundamental.

No caso cardíaco, DSA surgiram após o transplante e se associaram posteriormente à disfunção e à AMR. O monitoramento imunológico pós-transplante permitiu acompanhar sua persistência e resposta ao tratamento.

Conceitos essenciais

Os casos clínicos mostram que PRA, DSA e prova cruzada avaliam aspectos diferentes do risco imunológico. PRA informa o grau de sensibilização; DSA identifica anticorpos dirigidos especificamente contra o doador; e a prova cruzada demonstra reatividade do soro contra as células daquele doador. Esses resultados devem ser interpretados de forma integrada.

Também fica claro que a avaliação imunológica **não termina no momento do transplante**. DSA podem surgir de novo, desaparecer, reaparecer ou modificar sua intensidade. Além disso, a presença de DSA não define isoladamente rejeição mediada por anticorpos: função do enxerto, evolução temporal e biópsia são fundamentais para a classificação correta.

Capítulo 13 — Refratariedade Plaquetária: Diagnóstico e Tratamento

Questão 1

A refratariedade plaquetária deve ser considerada quando:

A) ocorre uma única resposta inadequada após transfusão.
B) há falha repetida em obter incremento plaquetário adequado após transfusões, idealmente documentada em pelo menos duas transfusões consecutivas.
C) existe qualquer anticorpo anti-HLA.
D) o paciente apresenta apenas febre após transfusão.
E) a contagem de plaquetas pré-transfusional é inferior a 50.000/mm³.

Questão 2

Qual das alternativas corresponde a uma causa não imunológica de refratariedade plaquetária?

A) Anticorpos anti-HLA classe I.
B) Anticorpos anti-HPA.
C) Sepse e sangramento ativo.
D) Aloimunização após transfusões.
E) Anticorpos contra HLA-A e HLA-B.

Questão 3

Na refratariedade plaquetária imunológica, o principal mecanismo é:

A) produção de anticorpos contra HLA classe I, especialmente HLA-A e HLA-B, expressos nas plaquetas.
B) produção exclusiva de anticorpos contra HLA classe II.
C) ausência de expressão de HLA nas plaquetas.
D) hiperesplenismo isolado.
E) consumo plaquetário exclusivamente por coagulação intravascular disseminada.

Questão 4

Quando a prova cruzada plaquetária por citometria de fluxo é positiva e o paciente é hipersensibilizado, a investigação pode incluir:

A) somente transfusão aleatória de novas unidades.
B) pesquisa de anticorpos anti-HLA e anti-HPA, genotipagem HLA/HPA e seleção de doadores compatíveis.
C) apenas contagem de reticulócitos.
D) somente tipificação ABO.
E) suspensão definitiva das transfusões.

Questão 5

Na experiência apresentada do HCPA, envolvendo pacientes com refratariedade plaquetária:

A) não foi possível encontrar doadores compatíveis para pacientes hipersensibilizados.
B) foram investigados 75 pacientes, 50 apresentaram prova cruzada positiva e foram encontrados doadores para todos os 50 pacientes com refratariedade imunológica.
C) anticorpos anti-HPA foram mais frequentes que anti-HLA.
D) apenas 10 provas cruzadas foram realizadas.
E) nenhum paciente apresentava PRA de classe I ≥80%.

Gabarito comentado — Capítulo 13

Questão 1 — B. Falha repetida em obter incremento plaquetário adequado.

Uma resposta transfusional inadequada isolada não estabelece refratariedade. O capítulo recomenda avaliação após pelo menos duas transfusões consecutivas, com contagens pré e pós-transfusionais padronizadas. O PPI e o CCI podem ser utilizados para quantificar a resposta.

Questão 2 — C. Sepse e sangramento ativo.

As causas não imunológicas representam a maioria dos casos e incluem sepse, febre, coagulação intravascular disseminada, sangramento ativo, hiperesplenismo, doença do enxerto contra o hospedeiro e outras situações de consumo ou sequestro plaquetário.

Questão 3 — A. Anticorpos contra HLA classe I, especialmente HLA-A e HLA-B.

A refratariedade imunológica decorre principalmente de aloimunização contra moléculas HLA classe I presentes nas plaquetas. Anticorpos anti-HPA também podem participar, porém são menos frequentes.

Questão 4 — B. Pesquisa de anti-HLA/anti-HPA, genotipagem e seleção de doadores.

Nos pacientes com suspeita de refratariedade imunológica, particularmente quando hipersensibilizados, a investigação pode prosseguir com caracterização dos anticorpos, genotipagem HLA/HPA e seleção dirigida de doadores. A prova cruzada real pode ser utilizada antes da transfusão das unidades selecionadas.

Questão 5 — B. Foram investigados 75 pacientes, com 50 provas cruzadas positivas e doadores encontrados para todos os 50.

Na experiência do HCPA, 50 dos 75 pacientes apresentaram prova cruzada positiva; 28 eram hipersensibilizados e foram realizadas 4.096 provas cruzadas plaquetárias. Foi possível identificar doadores compatíveis para todos os 50 pacientes com refratariedade imunológica investigados.

Conceitos essenciais

A refratariedade plaquetária corresponde à **falha repetida em obter incremento adequado da contagem de plaquetas após transfusão**. O diagnóstico deve ser confirmado de forma padronizada, utilizando PPI e/ou CCI, e deve diferenciar causas não imunológicas, que são mais frequentes, das causas imunológicas.

Na forma imunológica, predominam os **anticorpos anti-HLA classe I**, enquanto anticorpos anti-HPA são menos frequentes e podem coexistir. A investigação e o tratamento dependem da identificação da aloimunização e da seleção de unidades plaquetárias imunologicamente compatíveis.

A experiência apresentada do HCPA demonstra que mesmo pacientes

intensamente aloimunizados podem receber suporte transfusional eficaz quando há integração entre **Hemoterapia, Imunologia, tipificação HLA/HPA, pesquisa de anticorpos, prova cruzada e seleção de doadores compatíveis.**

Capítulo 14 — HLA e Doenças

Questão 1

Em relação ao **HLA-B27 e à espondilite anquilosante**, é correto afirmar que:

A) a presença de HLA-B27 estabelece isoladamente o diagnóstico.
B) todos os indivíduos HLA-B27 positivos desenvolverão a doença.
C) o HLA-B27 é marcador de susceptibilidade, mas deve ser interpretado junto aos dados clínicos.
D) o HLA-B27 não apresenta associação com artrite reativa.
E) a associação ocorre exclusivamente por genes não-HLA.

Questão 2

A doença celíaca apresenta forte associação principalmente com:

A) HLA-B27 e HLA-B51.
B) HLA-DQ2 e HLA-DQ8.
C) HLA-DRB15:01.
D) HLA-B57:01.
E) HLA-DQB1*06:02.

Questão 3

O conceito de **desequilíbrio de ligação** na região HLA significa que:

A) os genes HLA são herdados sempre de forma independente.
B) determinadas combinações de alelos são herdadas juntas com frequência maior que a esperada ao acaso.
C) apenas um alelo HLA é expresso em cada indivíduo.
D) ocorre perda progressiva dos genes HLA.
E) apenas genes de classe I participam das associações com doenças.

Questão 4

Qual associação possui aplicação farmacogenética preventiva direta?

A) HLA-B57:01 — hipersensibilidade ao abacavir.
B) HLA-B27 — hipersensibilidade à penicilina.
C) HLA-DQ8 — reação à aspirina.

D) HLA-DRB115:01 — reação ao rituximabe.
E) HLA-DQB1*06:02 — reação à carbamazepina.

Questão 5

Qual afirmação resume melhor o significado das associações entre HLA e doenças?

A) Um alelo associado determina inevitavelmente o aparecimento da doença.
B) A tipagem HLA substitui a avaliação clínica.
C) Os alelos HLA podem aumentar ou diminuir a susceptibilidade, mas não determinam isoladamente o aparecimento da doença.
D) Somente fatores HLA participam da patogênese das doenças imunomediadas.
E) A ausência de um alelo de risco sempre exclui a doença.

Gabarito comentado — Capítulo 14

Questão 1 — C. HLA-B27 é marcador de susceptibilidade.

A frequência de HLA-B27 é aumentada na espondilite anquilosante, mas apenas parte dos indivíduos positivos desenvolve a doença. Portanto, sua presença isolada não estabelece o diagnóstico.

Questão 2 — B. HLA-DQ2 e HLA-DQ8.

A grande maioria dos pacientes com doença celíaca apresenta HLA-DQ2, especialmente DQ2.5, ou HLA-DQ8. Essas moléculas favorecem a apresentação de peptídeos derivados do glúten aos linfócitos T CD4+.

Questão 3 — B. Alelos próximos podem ser herdados juntos com frequência maior que a esperada ao acaso.

Os genes da região HLA estão muito próximos no cromossomo 6. Um exemplo apresentado é o haplótipo ancestral 8.1: HLA-A1–C7–B8–DR3–DQ2.

Questão 4 — A. HLA-B*57:01 e hipersensibilidade ao abacavir.

A pesquisa de HLA-B57:01 antes do tratamento permite identificar indivíduos com risco aumentado de hipersensibilidade ao abacavir. O capítulo também destaca HLA-B15:02 e o risco de SJS/TEN associada à carbamazepina em populações de risco.

Questão 5 — C. HLA modifica susceptibilidade, mas não determina isoladamente a doença.

As moléculas HLA influenciam a apresentação de peptídeos e podem aumentar ou diminuir a predisposição genética. A associação HLA-doença deve ser interpretada no contexto clínico e não como relação determinística.

Conceitos essenciais

As associações clássicas incluem **HLA-B27 e espondilite anquilosante; HLA-DQ2/DQ8 e doença celíaca; HLA-DRB1 com epítopo compartilhado e artrite reumatoide; HLA-DR3-DQ2/DR4-DQ8 e diabetes tipo 1; HLA-DRB115:01 e esclerose múltipla; HLA-DQB106:02 e narcolepsia tipo 1.**

Na farmacogenética, destacam-se **HLA-B*57:01 para abacavir e HLA-B*15:02 para carbamazepina em populações de risco.** O desequilíbrio de ligação também deve ser considerado, pois algumas associações atribuídas a um alelo podem refletir variantes próximas herdadas no mesmo haplótipo.

O conceito mais importante do capítulo é: **HLA representa susceptibilidade, não destino.** A tipagem HLA isoladamente, em geral, não estabelece diagnóstico.

ATLAS DE

IMUNOLOGIA E TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS

Na formação médica, os fundamentos da Imunologia são habitualmente apresentados nos primeiros anos do curso, enquanto as doenças imunológicas e suas manifestações clínicas são estudadas alguns anos mais tarde. Esse intervalo pode dificultar a recuperação e a aplicação dos conceitos fundamentais no momento em que o estudante passa a estudar o paciente e suas doenças.

Os três volumes desta coleção foram concebidos para aproximar esses diferentes momentos do aprendizado, integrando os mecanismos da resposta imune às suas manifestações clínicas e à imunologia dos transplantes.

Neste terceiro volume, os princípios da Imunologia são aplicados à histocompatibilidade e aos transplantes de órgãos. Sistema HLA, tipificação HLA, anticorpos anti-HLA, prova cruzada, compatibilidade e mecanismos de rejeição são apresentados em integração com situações clínicas e com a prática dos transplantes.

A proposta é permitir que o estudante compreenda como os mecanismos fundamentais da resposta imune participam da compatibilidade entre doador e receptor, da rejeição, da tolerância e dos resultados do transplante.



Da Imunologia Básica ao transplante: integrar os mecanismos imunológicos à histocompatibilidade e à resposta do receptor.

Luiz Fernando Jobim • Mariana Jobim
Beatriz Chamun Gil

ISBN 978-65-02-40643-4