

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Instituto de Ciências Biomédicas

Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas

**Frequência dos genótipos HLA-A*, -B* e -DRB1* e associação com o risco
de Doença Renal Terminal, em pacientes oriundos do Triângulo Mineiro,
Brasil**

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de
Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia
Aplicadas como requisito parcial a obtenção do
título de Doutor

Orientadora: Janethe Deolina de Oliveira Pena

UBERLÂNDIA
2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

B715f Bonilha, Martha Ribeiro, 1959-
Frequência dos genótipos HLA-A*, -B* e -DRB1* e associação
com o risco de doença renal terminal, em pacientes oriundos do Triân-
gulo Mineiro, Brasil / Martha Ribeiro Bonilha. - 2008.
68 f. : il.

Orientadora: Janethe Deolina de Oliveira Pena.
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa
de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.
Inclui bibliografia.

1. Antígenos de histocompatibilidade HLA - Teses. 2. Rins -
Doenças - Teses. I. Pena, Janethe Deolina de Oliveira. II. Universidade
Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Imunologia e
Parasitologia Aplicadas. III. Título.

CDU: 612.017.4



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Ciências Biomédicas
Programa de Pós Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas
Telefax: (034)3218-2333 E-Mail colica@ufu.br
Av. Pará 1720 - Campus Umuarama 38400-902 Uberlândia MG



Martha Ribeiro Bonilha

“Frequência dos fenótipos HLA-A, -B e -DR e risco genético de doença renal terminal na região do Triângulo Mineiro, Brasil”.

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas da Universidade Federal de Uberlândia, para a obtenção do título de Doutor(a).

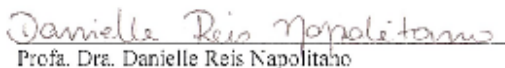
Área de concentração: Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

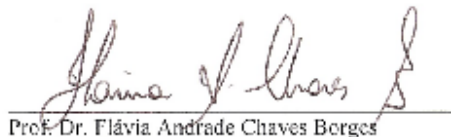
Banca Examinadora:

Uberlândia, 31 de março de 2008.


Profa. Dra. Maria Aparecida de Souza - ICBIM/UFU


Profa. Dra. Eneida César Mastrantonio-ICBIM/UFU


Profa. Dra. Danielle Reis Napolitano


Prof. Dr. Flávia Andrade Chaves Borges


Profa. Dra. Janette Deolima Oliveira Pena - ICBIM/UFU

AGRADECIMENTOS

À minha família, que me apoiou em todos os momentos.

Aos amigos, que de forma carinhosa, compreenderam minha falta de tempo, em vários momentos, e sempre me incentivaram a seguir em frente.

À Prof^a. Dra. Janethe D. O. Pena, pelo desafio deste trabalho e pela visão sempre otimista.

Às Prof^{as}. Dras. Maria Aparecida de Souza e Deise Aparecida Oliveira Silva pelas inestimáveis contribuições.

Ao Dr. Paulo César de Oliveira pela boa vontade em compartilhar dados de seu levantamento e em trocar idéias.

Às amigas do Laboratório de Histologia Eloísa, Juscélia, Angélica e Belisa, pela convivência e apoio.

À amiga Lorena de Almeida Santana, pelo bom astral e sugestões.

Aos colegas do Curso de Pós-Graduação, pelos momentos de convivência e por tudo que aprendi com cada um deles e, especialmente, às amigas Rosângela, Gleyce, Renata e Eneida, pelo companheirismo que suavizou esta jornada.

Aos colegas de trabalho Ana Carolina, Núbia, Sandra e Márcio, que direta ou indiretamente contribuíram na realização dos exames para tipagem de HLA.

Ao João Martins Neto, pela atenção e boa vontade com que sempre nos recebeu.

Agradeço especialmente a DEUS e aos MESTRES MAIORES que sempre iluminaram o meu caminho.

RESUMO

A insuficiência renal, frequentemente associada com inflamação glomerular crônica e com reações de hipersensibilidade, é importante causa de morbidade e mortalidade. O objetivo deste estudo foi determinar se havia associação entre alelos HLA e doença renal crônica terminal. Foram analisados 87 pacientes com idade média de 51 anos e realizando hemodiálise há, em média, 4,5 anos. Os principais diagnósticos clínicos da insuficiência renal neste grupo foram hipertensão (38%), diabetes (25%) e glomerulopatias (23%). Como controle foram utilizados dados de tipagens de HLA de 17.541 doadores voluntários de medula óssea do registro nacional Brasileiro. A tipagem de HLA foi determinada através de kits SSO (One Lambda, Inc) e citometria de fluxo (tecnologia Luminex). Nossos resultados demonstraram que, quando comparado com a população normal, havia associação significativa de: 1) hipertensão com HLA-A*23 ($p=0,014$), HLA-A*30 ($p<0,001$) e HLA-B*41 ($p=0,016$); 2) diabetes com HLA-A*23 ($p=0,004$), HLA-A*30 ($p=0,033$), HLA-B*41 ($p=0,023$), HLA-B*81 ($p=0,020$), HLA-DRB1*1 ($p=0,030$) e HLA-DRB1*3 ($p=0,013$); 3) glomerulopatias com HLA-A*32 ($p<0,001$), HLA-B*13 ($p<0,001$), HLA-B*14 ($p=0,004$), HLA-DRB1*4 ($p=0,030$), HLA-DRB1*11 ($p=0,008$) e HLA-DRB1*15 ($p<0,001$). Houve associação entre a frequência de alelos e proteção contra doença renal nas seguintes situações: 1) hipertensão com HLA-A*3 e HLA-DRB1*4; 2) diabetes com HLA-DRB1*11; 3) glomerulopatias com HLA-DRB1*1 e HLA-DRB1*13. Conclusão: alelos HLA podem ser importantes marcadores do prognóstico em doença renal crônica.

Palavras-chave: Doença renal crônica terminal. HLA-A*. HLA-B*. HLA-DRB1*. Hipertensão. Diabetes. Glomerulopatias.

ABSTRACT

Kidney failure is an important cause of morbidity and mortality, frequently associated with chronic inflammation of glomeruli and immune hypersensitivity reactions. In this study we aimed to determine if there was an association between HLA alleles and end stage kidney diseases. Towards this objective, we analyzed 87 patients with an average age of 51 years and a mean of 4.5 years of hemodialysis. The main clinical diagnosis of kidney failure in this group was hypertension (38%), diabetes (25%) and glomerulopathies (23%). As a control, we utilized the HLA typing data of 17,541 voluntary marrow donors from the Brazilian national registry. HLA typing was determined by SSO kits (One Lambda, Inc.) and flow cytometry (Luminex technology). Our results demonstrated that, when compared to the normal population, there was a significant association of: 1) hypertension with HLA-A*23 ($p=0.014$), HLA-A*30 ($p<0.001$) and HLA-B*41 ($p=0.016$); 2) diabetes with HLA-A*23 ($p=0.004$), HLA-A*30 ($p=0.033$), HLA-B*41 ($p=0.023$), HLA-B*81 ($p=0.020$), HLA-DRB1*1 ($p=0.030$) and HLA-DRB1*3 ($p=0.013$); and 3) glomerulopathies with HLA-A*32 ($p<0.001$), HLA-B*13 ($p<0.001$), HLA-B*14 ($p=0.004$), HLA-DRB1*4 ($p=0.030$), HLA-DRB1*11 ($p=0.008$) and HLA-DRB1*15 ($p<0.001$). There was an association between allele frequency and protection against kidney disease in the following situations: 1) hypertension with HLA-A*3 and HLA-DRB1*4; 2) diabetes with HLA-DRB1*11; 3) glomerulopathies with HLA-DRB1*1 and HLA-DRB1*13. In conclusion, HLA alleles may be an important marker of prognosis in chronic renal disease.

Keywords: End stage kidney disease. HLA-A*. HLA-B*. HLA-DRB1*. Hypertension. Diabetes. Glomerulopathies.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Morfologia renal	2
Figura 2.	Néfron	3
Figura 3.	Glomérulo	4
Figura 4.	Reabsorção e secreção tubular	5
Figura 5.	Total estimado de pacientes em tratamento dialítico – 2000-2007	13
Figura 6.	Prevalência de pacientes em diálise no Brasil – 1994-2007	14
Figura 7.	Distribuição dos Pacientes em Diálise no Brasil, por Região	14
Figura 8.	Estrutura do MHC no braço curto do cromossomo 6	21
Figura 9.	Estrutura das moléculas HLA classe I e II.	22
Figura 10.	Faixa etária dos pacientes quando iniciaram a diálise	36
Figura 11.	Tempo em tratamento de hemodiálise	37
Figura 12.	Causas da doença renal crônica terminal	38
Figura 13.	Frequência (%) de alelos HLA-A* (A), HLA-B* (B) e HLA-DRB1* (C) em indivíduos controle e em pacientes portadores de Doença Renal Crônica Terminal com os principais diagnósticos primários	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Classificação da doença renal crônica	10
Tabela 2.	Doenças resultantes da inflamação dos rins de acordo com a área afetada	19
Tabela 3.	Risco relativo de algumas doenças na presença de certos alelos	25
Tabela 4.	Frequência (%) dos alelos HLA-A* em indivíduos normais e em indivíduos com doença renal crônica terminal	39
Tabela 5.	Frequência (%) dos alelos HLA-B* em indivíduos normais e em indivíduos com doença renal crônica terminal	40
Tabela 6.	Frequência (%) dos alelos HLA-DRB1* em indivíduos normais e em indivíduos com doença renal crônica terminal	41
Tabela 7.	Frequência dos alelos estatisticamente significativos entre indivíduos controle e pacientes com Doença Renal Terminal como um todo e considerando as principais etiologias	42
Tabela 8.	Associação de marcadores genéticos do MHC com indivíduos portadores de doença renal crônica terminal e seus principais diagnósticos primários	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABH	- Associação Brasileira de Histocompatibilidade
ADA	- American Diabetes Association
DCCT	- Diabetes Control and Complications Trial
DCV	- Doença Cardiovascular
DMI	- Diabetes melito tipo I
DMII	- Diabetes melito tipo II
DNA	- Ácido Desoxirribonucléico
DRC	- Doença Renal Crônica
DRCT	- Doença Renal Crônica Terminal
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HLA	- Antígeno Leucocitário Humano
K/DOQI	- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
kDa	- KiloDalton
MHC	- Complexo de Histocompatibilidade Principal
min	- Minuto
ml	- Mililitro
NKF	- National Kidney Foundation
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PA	- Pressão arterial
PCR	- Reação em Cadeia da Polimerase
pmp	- Paciente/Milhão da População
RBT	- Registro Brasileiro de Transplantes
REDOME	- Registro de Doadores Voluntários de Medula Óssea
SBH	- Sociedade Brasileira de Hipertensão
SBN	- Sociedade Brasileira de Nefrologia
SNT	- Sistema Nacional de Transplantes
SSO	- Sondas oligonucleotídicas com sequências específicas
SUS	- Sistema Único de Saúde
TFG	- Taxa de Filtração Glomerular
UKPDS	- United Kingdom Prospective Diabetes Study
USRDS	- United States Renal Data System

SUMÁRIO

Agradecimentos	iv
Resumo	v
Abstract	vi
Lista de ilustrações	vii
Lista de tabelas	viii
Lista de abreviaturas e siglas	ix
Sumário	x
1- Introdução	1
1.1- Aspectos gerais da função renal.....	2
1.2- Doença Renal ou Insuficiência Renal.....	7
1.2.1- Doença Renal Aguda.....	8
1.2.2- Doença Renal Crônica.....	8
1.2.3- Epidemiologia da Doença Renal Crônica Terminal.....	13
1.2.4- Terapias de Substituição Renal.....	15
1.2.5- Principais Etiologias da Doença Renal Crônica Terminal.....	16
1.2.5.1- Diabetes.....	16
1.2.5.2- Hipertensão.....	17
1.2.5.3- Glomerulopatias.....	19
1.3- Complexo de histocompatibilidade principal.....	20
1.3.1- Antígenos Leucocitários Humanos.....	22
2- Objetivo	27
3- Material e métodos	29
3.1- Populações estudadas.....	30
3.2- Tipificação dos alelos HLA.....	30
3.3- Análise estatística.....	34
3.4- Compromisso com a privacidade e confidencialidade.....	34
4- Resultados	35
5- Discussão	45
6- Conclusões	52
7- Referências bibliográficas	55

1- INTRODUÇÃO

1.1- Aspectos gerais dos rins e da função renal

Os rins, em número de dois, fazem parte do aparelho urinário e estão localizados no espaço retroperitoneal, um de cada lado da coluna vertebral. Em decúbito dorsal, suas extremidades superiores se encontram entre a décima e a décima segunda costela torácica e, as inferiores, estão ao nível da terceira vértebra lombar. Geralmente, o rim direito é um centímetro menor e está ligeiramente mais caudal em relação ao rim esquerdo (Fig. 1). A morfologia do rim é similar a de um grão de feijão e, em um adulto, apresenta as seguintes dimensões: 10 a 13 cm de comprimento, 5 a 7 cm de largura, 2,5 a 3 cm de espessura e pesa de 120 a 180 gramas (WILLIAMS *et al.*, 1995).

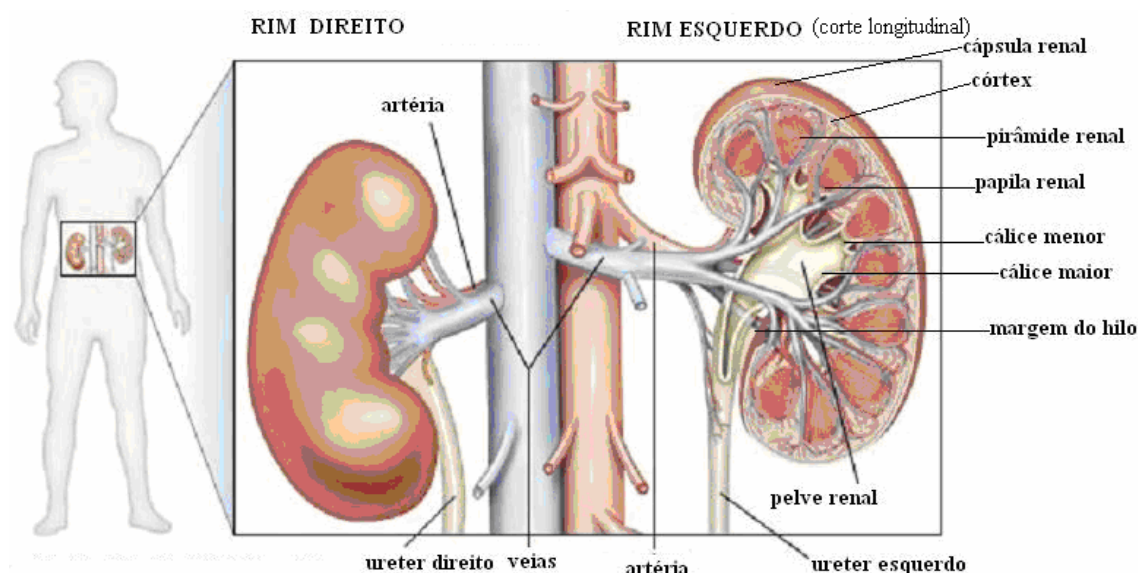


Figura 1 – Morfologia renal. Adaptado de Britannica Encyclopaedia Online, 2006.

O rim é envolvido por uma fina membrana fibroelástica e resistente, a *cápsula renal*, que protege as estruturas internas. Na parte medial côncava de cada rim, encontra-se o *hilo renal*, onde se localizam a artéria e a veia renal, vasos linfáticos, plexos nervosos e o *ureter*, que se expande dentro do *seio renal*, formando a *pelve*. O parênquima renal apresenta uma

porção mais externa, o *córtex*, e uma interna, a *medula*. A medula consiste nas *pirâmides renais*, cujas bases estão voltadas para o córtex e terminam nas *papilas*, que se projetam para o espaço da pelve renal, estrutura em formato de funil que continua com a extremidade superior do ureter. A borda externa da pelve divide-se nos *cálices maiores*, estruturas de fundo cego, que se dividem em *cálices menores*. Estes cálices coletam a urina dos túbulos (parte dos néfrons) de cada papila (Fig. 1 e 2) (GUYTON e HALL, 2006).

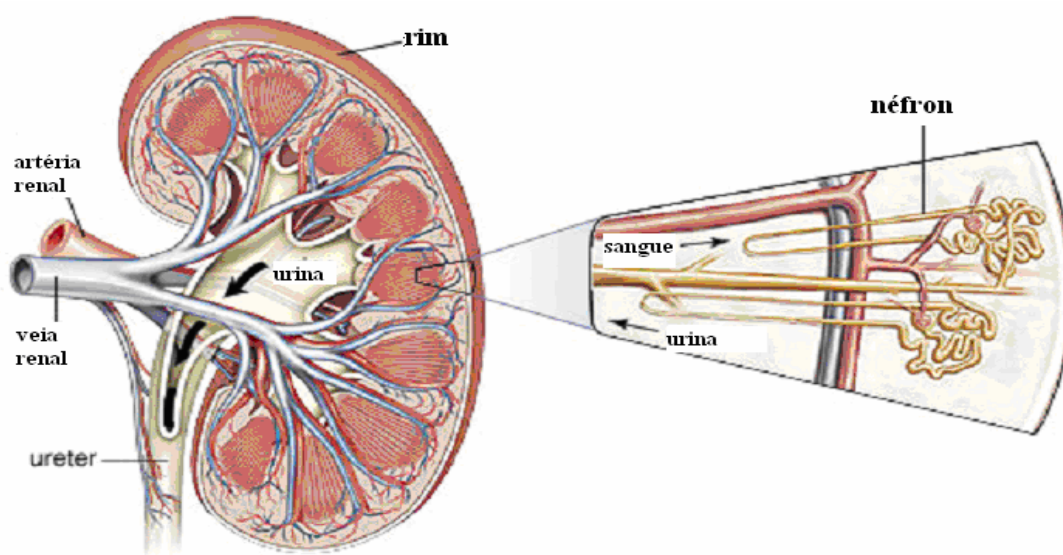


Figura 2 – Néfron. Adaptado de Britannica Encyclopaedia Online, 2006.

Cada rim contém aproximadamente 1,5 milhões de *néfrons* (Fig. 2). O néfron, unidade funcional do rim, é constituído por um tufo capilar denominado *glomérulo* e por um *túbulo* complexo que se divide em *cápsula de Bowman*, *túbulo contorcido proximal*, *alça de Henle*, *túbulo contorcido distal* e *ducto coletor*. A arteríola aferente penetra na cápsula de Bowman, se ramifica nos capilares glomerulares, para aumentar a área de filtração, e sai como arteríola eferente (Fig. 3). O líquido filtrado flui para o interior da cápsula de Bowman e daí segue pelo interior dos túbulos até a pelve renal, trajeto no qual o filtrado é convertido em urina (Fig. 2 e 3) (GUYTON e HALL, 2006).

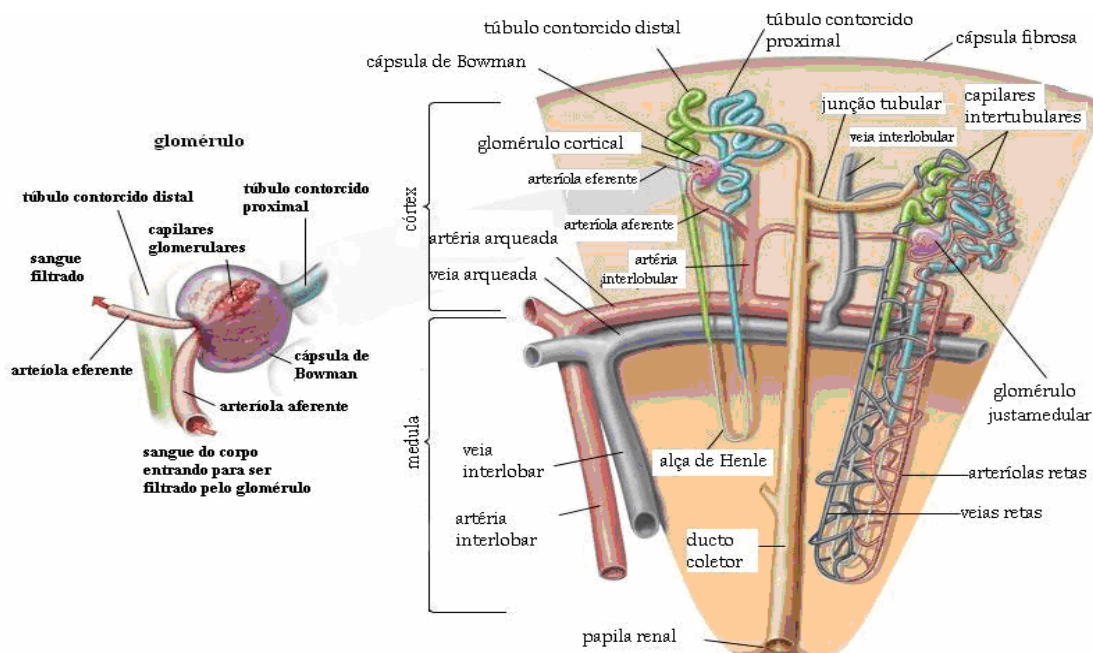


Figura 3 – Glomérulo. Adaptado de Britannica Encyclopaedia Online, 2007.

O aporte de sangue aos rins é realizado pelas artérias renais que se originam na artéria aorta abdominal e, após circular pelo órgão, o sangue retorna à veia cava abdominal através das veias renais. Em um adulto, cerca de 1500 litros de sangue perfundem os rins a cada dia (aproximadamente 1100 ml/minuto). Deste volume, cerca de 180 litros são filtrados em 24 horas e apenas em torno de 1,5 litros é eliminado na forma de urina. A formação da urina envolve processos de filtração glomerular, reabsorção e secreção nos túbulos renais (Fig.4). Praticamente todos os solutos do plasma são filtrados pelos glomérulos, exceto as proteínas ou substâncias ligadas a elas. A reabsorção tubular é altamente seletiva. Substâncias como glicose e aminoácidos são quase completamente reabsorvidas pelos túbulos. Íons como sódio, cloreto e bicarbonato também podem ser altamente reabsorvidos, dependendo das necessidades do organismo. Diferentemente, metabólitos como uréia e creatinina são pouco reabsorvidos pelos túbulos e são excretados em quantidades relativamente altas. O aumento da concentração destas substâncias no sangue é uma das indicações de perda da função renal.

Assim, os rins reabsorvem ou secretam, de forma seletiva, substâncias diferentes em taxas variáveis, característica que é essencial para o controle preciso da composição dos líquidos corpóreos. Mecanismos renais atuam na eliminação do excesso de água corpórea por meio da excreção de uma urina diluída e na conservação da água no corpo pela excreção de uma urina concentrada (GUYTON e HALL, 2006).

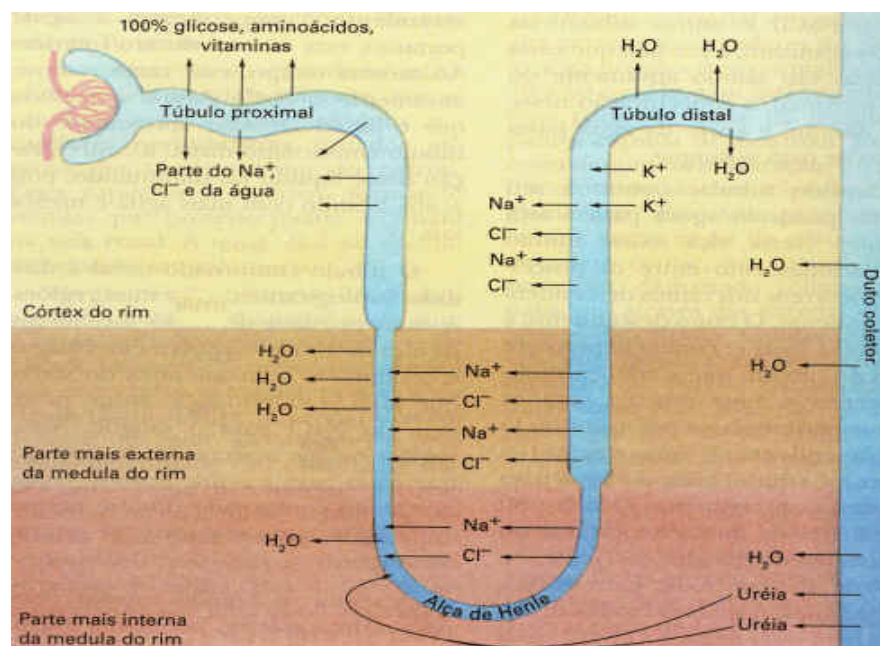


Figura 4 – Reabsorção e secreção tubular. (LOPES, 2002).

Os rins desempenham importantes funções no organismo contribuindo de maneira vital para a preservação da homeostasia. São responsáveis pela eliminação de líquidos, de produtos indesejáveis do metabolismo e de substâncias não utilizadas, através da urina, ao mesmo tempo em que conservam elementos essenciais para a sobrevivência como glicose, vitaminas e aminoácidos. Produzem alguns hormônios, como a eritropoetina, que auxilia a maturação dos glóbulos vermelhos. Atuam na formação dos ossos, ao regularizar as concentrações de cálcio e de fósforo no sangue e produzir uma forma ativa da vitamina D.

Também regulam a pressão sanguínea, pois controlam as concentrações de sódio e a quantidade de líquido corpóreo. Por meio da conservação e/ou da eliminação de substâncias e líquidos do organismo, os rins controlam os equilíbrios hidroeletrolítico e ácido-básico (GUYTON e HALL, 2006).

O diagnóstico de uma enfermidade renal depende dos dados fornecidos pelo paciente: história familiar; alterações na micção (volume e/ou cor); dor renal; edema; história pregressa (hipertensão arterial, doenças sistêmicas, distúrbios bioquímicos, infecções, traumatismo, cirurgia prévia). O exame físico inclui hálito, aspecto da pele e das unhas, pressão arterial, fundo de olho, aparelho cardiopulmonar e rins. Dentre os exames laboratoriais são realizados os de urinálise e as provas de função renal. A biópsia renal é utilizada sempre que se faz necessário esclarecer a natureza e a magnitude de lesões renais e para orientar o nefrologista em relação à terapêutica e ao prognóstico da doença renal (RIELLA *et al.*, 2003).

Para avaliar a função renal utiliza-se a taxa de filtração glomerular (TFG), que é classicamente determinada pela “depuração da creatinina”, isto é, a quantidade dessa substância que é removida do plasma pelos rins em uma unidade de tempo. Como a quantidade de creatinina depende da massa muscular, o *clearance* deve ser corrigido pela superfície corporal, ou seja, o valor obtido deve ser dividido pela superfície corporal ($1,73\text{m}^2$). O valor considerado normal é $\geq 90 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$. A concentração da creatinina pode ser influenciada por outros fatores além da superfície corporal como: idade, gênero, dieta, etnia, uso de drogas e diferenças entre métodos laboratoriais. A partir dos 40 anos de idade, cerca de 10% dos néfrons deixam de funcionar a cada 10 anos; porém, os néfrons remanescentes se adaptam e permitem excretar a quantidade apropriada de água, eletrólitos e produtos residuais (GUYTON e HALL, 2006).

Várias equações foram desenvolvidas para estimar a TFG em pacientes, sendo mais frequentemente utilizada a fórmula de Cockcroft-Gault, que leva em conta o gênero, a idade e o peso do indivíduo (COCKCROFT e GAULT, 1976; PECOITS-FILHO, 2004).

Fórmula de Cockcroft-Gault:

TFG estimada (ml/min) = $[140 - \text{idade}] \times \text{peso (kg)} / 72 \times \text{creatinina plasma (mg/dl)}$
(para mulheres, multiplicar o resultado por 0,85).

Em idosos, além da TFG, que pode diminuir normalmente com o envelhecimento do organismo, recomenda-se verificar a presença de outros marcadores de doença renal como avaliação da proteinúria e do sedimento urinário (ALVES, 2004; PECOITS-FILHO, 2004).

1.2- Doença Renal ou Insuficiência Renal

A importância dos rins torna-se evidente quando há perda da função renal. O indivíduo com insuficiência renal retém progressivamente produtos do metabolismo como a uréia e a creatinina, perde a capacidade de concentrar e diluir a urina e de manter o equilíbrio ácido-básico e hidroeletrolítico do organismo. Consequentemente, todos os outros órgãos do corpo humano ficam comprometidos. A perda da função renal é denominada insuficiência renal ou doença renal e pode ser classificada em aguda ou crônica (YU, *et al.*, 2002).

1.2.1- Doença Renal Aguda

A doença renal aguda ou insuficiência renal aguda se caracteriza por uma redução abrupta da função renal por períodos variáveis e refere-se principalmente a diminuição do ritmo de filtração glomerular. Também podem ocorrer alterações no controle do equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico e alterações hormonais, como a deficiência de eritropoetina e de vitamina D (THADHANI, PASCUAL, e BONVENTRE, 1996; COSTA e YU, 1997).

A origem da insuficiência pode ser renal, pré-renal ou pós-renal. Se a causa da doença renal aguda for identificada e corrigida através de tratamentos específicos, os rins podem voltar a funcionar após algumas semanas. Este tipo de insuficiência renal ocorre principalmente em pacientes com doenças graves, onde a mortalidade varia entre 28 e 90% (COSENTINO, CHAFF e PIEDMONTE, 1994; METNITZ *et al.*, 2002).

1.2.2- Doença Renal Crônica (DRC)

Na insuficiência renal crônica, também denominada doença renal crônica (DRC), a redução da função renal é lenta, progressiva e geralmente irreversível. É possível encontrar pacientes com a doença em nível avançado e completamente assintomática, devido à imensa capacidade dos rins de se adaptarem a perda funcional. Independente da etiologia da injúria renal, os néfrons remanescentes saudáveis multiplicam seu ritmo de trabalho (hiperfiltração) e sofrem hipertrofia a fim de manter a homeostasia. Esta adaptabilidade permite que a depuração de solutos do plasma continue normal. Substâncias como uréia e creatinina começam a elevar seus níveis no plasma de forma significativa depois que a TFG cai para

50%. Embora a hiperfiltração e a hipertrofia tragam benefícios, considera-se que representem a principal causa da disfunção renal progressiva, pois ocorre aumento da pressão capilar glomerular que prejudica os capilares e leva a glomerulosclerose. A expansão do volume extracelular pode resultar em edema e até em insuficiência cardíaca congestiva. Além disso, para manter o balanço de fósforo e cálcio, ocorre descalcificação óssea progressiva (ZATZ, 2002).

A *National Kidney Foundation* (NKF), no documento *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI, 2002), definiu a DRC como:

- TFG menor que $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ por um período de três ou mais meses, com ou sem lesão renal.
- Lesão renal presente por um período de três ou mais meses, caracterizada por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da TFG, manifestada por alterações em biópsias, em exames de imagem ou alterações no sangue ou na urina como microalbuminúria, proteinúria, hematúria. A presença de proteína na urina é o marcador mais precoce de dano renal no diabetes, na hipertensão e nas doenças glomerulares.

Baseado nesta definição, o grupo de pesquisadores que desenvolveu o K/DOQI classificou a DRC, conforme Tabela 1 (Adaptada de ROMÃO-JR, 2004).

Tabela 1- Classificação da doença renal crônica

Estágio	TFG (ml/min)	Dano renal/Manifestações
0	≥ 90	Não há lesão renal – inclui integrantes dos grupos de risco.
I	≥ 90	Início de lesão renal.
II	60-89	Início da perda de função dos rins, sem alteração dos níveis plasmáticos de creatinina e uréia e sem sintomas clínicos importantes – insuficiência renal funcional ou leve.
III	30-59	Níveis de creatinina e de uréia elevados no sangue. Pode haver início dos sintomas da uremia – insuficiência renal laboratorial ou moderada.
IV	15-29	Presença de sinais e sintomas como anemia, hipertensão arterial, edema, fraqueza, mal-estar e sintomas digestivos – insuficiência renal clínica ou grave.
V	< 15	Presença de sintomas intensos. Os rins perdem a capacidade de controlar o meio interno e a depuração do sangue precisa ser feita artificialmente pela diálise ou recorrer ao transplante renal – doença renal crônica terminal (DRCT).

TGF = taxa de filtração glomerular.

Integram os grupos de risco indivíduos que apresentam um ou mais destes fatores: idade avançada, diabetes, hipertensão, tabagismo, transplante renal e história familiar de doença renal (PARMAR, 2002).

As causas da DRC podem ser divididas em três grupos: doenças primárias dos rins, doenças sistêmicas e doenças do trato urinário. Entre as nefropatias primárias estão as glomerulonefrites primárias e os rins policísticos. Doenças sistêmicas que também acometem os rins: hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, collagenoses, vasculites, mieloma múltiplo, gota, oxalose e cistinose. Entre as doenças do trato urinário, que são fatores de risco

para DRC, estão: nefrolitíase, obstruções urinárias e refluxo vésico-uretral. A persistência da doença de base, da proteinúria, pressão sanguínea elevada, dieta rica em fosfato/proteína, glicemia elevada, hiperdislipidemia, anemia e doença cardiovascular causam o declínio progressivo da função renal, após o dano inicial (PARMAR, 2002).

Devido a sua forma lenta de progressão e a falta de diagnóstico precoce, a DRC ainda não foi realmente dimensionada em todo o mundo. A DRC é considerada mundialmente um problema de saúde pública, que afeta cerca de 10% da população adulta (CORESH *et al.*, 2003; GANSEVOORT *et al.*, 2004; EL NAHAS, 2005; UHLIG *et al.*, 2006; HALLAN *et al.*, 2006; COLLINS, *et al.*, 2008).

Quando a função renal atinge menos de 75% do normal, inicia um rápido declínio que conduz a doença renal crônica terminal (DRCT) e a necessidade de terapias de substituição renal (diálise ou transplante renal). Estes tratamentos substituem parcialmente a função renal, aliviam os sintomas da doença e preservam a vida do paciente, porém, nenhum deles é curativo (CENDOROGLO, SARDENBERG e SUASSUNA, 1998).

O diagnóstico precoce e a instituição de diretrizes adequadas para retardar a progressão da DRC, prevenir suas complicações, cuidar das comorbidades presentes e realizar preparo para uma terapia de substituição renal são de fundamental importância. Os pacientes com DRC devem ser cuidadosamente acompanhados. Recomenda-se evitar hipotensão, desidratação, exposição à nefrotoxinas e realizar diagnóstico precoce de obstrução do trato urinário (OLIVEIRA, 2004). O tabagismo também deve ser abolido (BREGMAN, 2004). Devem ser avaliados periodicamente: o declínio da TFG, a glicemia, a creatinina, a albuminúria e o sedimento urinário. A pressão arterial deve ser rigorosamente controlada, a ingestão de proteínas deve ser restringida, as anormalidades lipídicas, neurológicas e a anemia devem ser investigadas e tratadas. A avaliação do estado nutricional deve ocorrer regularmente. A conscientização do paciente sobre a ingestão protéica adequada e a

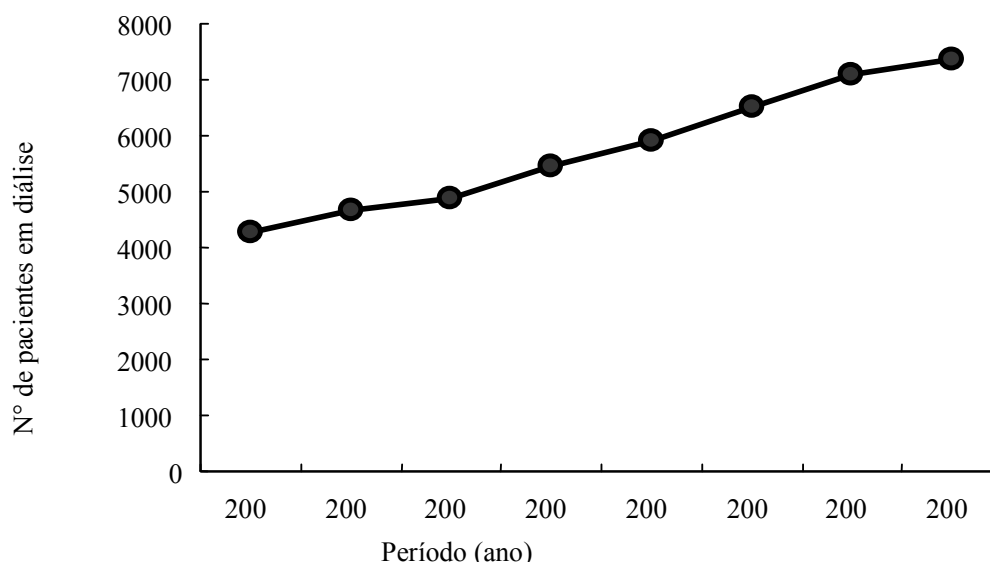
prevenção da hiperfosfatemia, da hiperlipidemia, da deficiência de vitaminas e de sais minerais é essencial para que o estado nutricional favoreça o prognóstico na DRC (BASTOS, 2004).

Pacientes com DRC são considerados de alto risco para doença cardiovascular (DCV) que é causa importante de óbito nas fases iniciais da doença. Portanto, esses pacientes devem ser avaliados e tratados para a redução dos fatores de risco cardiovasculares modificáveis (CANZIANI, 2004). A DRC é mais comum em pacientes com outras doenças crônicas, multiplicando, portanto, os gastos com a saúde e os riscos de consequências adversas, como a morte prematura de pacientes com doença cardiovascular. Somente a prevenção, a detecção precoce e a intervenção podem mudar este panorama. Existem evidências de que o diagnóstico precoce, a mudança no estilo de vida e o controle da pressão arterial, podem não só desacelerar ou interromper a progressão da DRC, como também reduzem significativamente a incidência de doença cardiovascular, que leva a maioria destes pacientes ao óbito (ASSELBERGS *et al.*, 2004; IBSEN *et al.*, 2004; GO *et al.*, 2004; WEINER *et al.*, 2006; MANN *et al.*, 2006; SOLOMON *et al.*, 2006; YUYUN *et al.*, 2006). Investigações neurológicas são importantes, já que algumas patologias podem ter prevalência significativa na população portadora de DRC (ELIAS, 2004).

Pacientes com DRCT apresentam mortalidade de 10 a 20 vezes maior que a população em geral (PARMAR, 2002). Todos estes dados reforçam que a DRC é um importante problema de saúde pública apresentando alto custo econômico de terapias substitutivas, alta morbidade e alta mortalidade. Além disso, afeta consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes (MARTINS e CESARINO, 2005).

1.2.3- Epidemiologia da Doença Renal Crônica Terminal

No Brasil, o número de pacientes com DRCT cresce a cada ano. De acordo com o censo realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), o número total estimado de pacientes em diálise, em janeiro de 2007, era de 73.605 (Fig. 5) com prevalência de 391 pacientes/milhão da população (pmp) (Fig. 6). Dos pacientes em diálise, 44% estavam na fila de espera para transplante renal, 26% tinham idade igual ou superior a 65 anos e 26% apresentavam diabetes melito. Quanto à distribuição geográfica, 54% dos portadores de DRCT foram localizados na região sudeste (Fig. 7). O número estimado de pacientes que iniciaram tratamento, em 2006, foi de 34.710 e a taxa anual de mortalidade bruta foi de 14,3%. O gasto com o programa de diálise e transplante renal é em torno de 1,4 bilhões de reais ao ano e o Sistema Único de Saúde (SUS) arca com 90% dos custos (SESSO *et al.*, 2007). Em 2006, segundo o Registro Brasileiro de Transplantes (RBT), foram realizados 3.238 transplantes renais no Brasil.



	jan/00	jan/01	jan/02	jan/03	jan/04	jan/05	jan/06	jan/07
N. PACIENTES	42695	46557	48806	54523	59153	65121	70872	73605

Figura 5- Total estimado de pacientes em tratamento dialítico – 2000-2007 (Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2007).

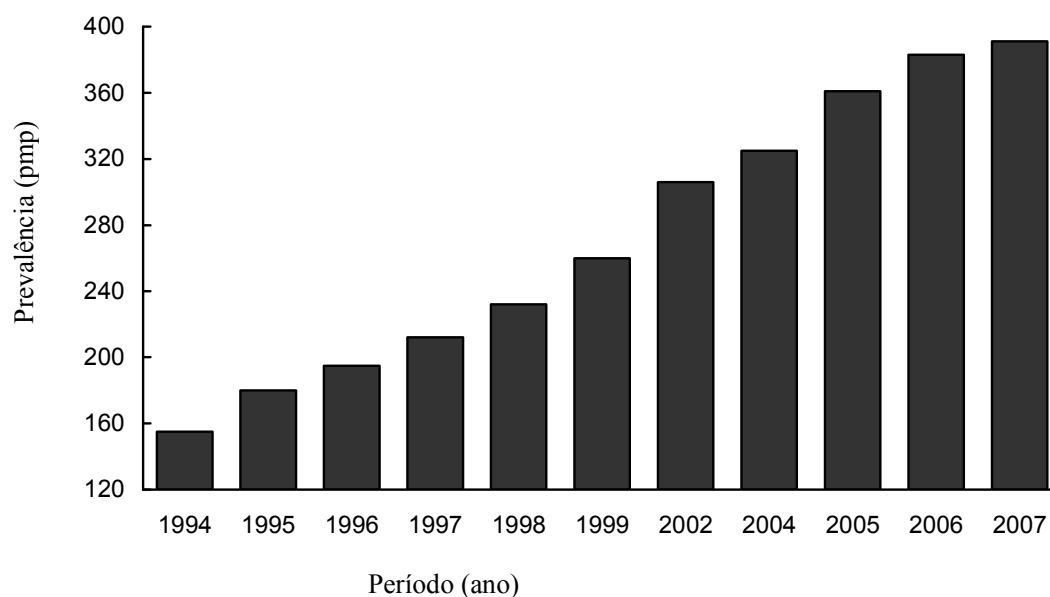


Figura 6- Prevalência de pacientes em diálise no Brasil – 1994-2007 (Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2007).

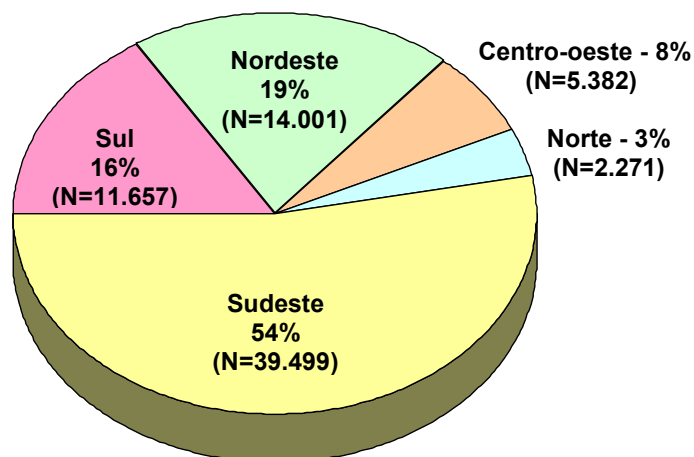


Figura 7- Distribuição dos Pacientes em Diálise no Brasil, por Região (N=73.605) (Censo Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2007).

De acordo com o *United States Renal Data System* (USRDS, 2007), em 2005 estimou-se haver 485.012 pacientes com DRC nos Estados Unidos da América: 341.319 submetidos à diálise e 143.693 transplantados. O número de pacientes na lista de espera de doador compatível era de 62.581, ocorreram 97.100 óbitos de pacientes com DRCT e foram realizados 17.429 transplantes renais. A projeção para 2020 é de 785.000 pacientes com DRC: 525.885 em diálise e 257.927 transplantados (COLLINS, *et al.*, 2008).

Este quadro ainda é agravado, considerando dados norte-americanos de que para cada paciente em programa de diálise, existem de 20 a 30 pacientes com algum grau de disfunção renal (JONES *et al.*, 2000; SCHOOLWERTH, *et al.*, 2006).

1.2.4- Terapias de Substituição Renal

Para manter a vida dos indivíduos com doença renal crônica torna-se necessária a introdução de terapias que substituam a função dos rins. As alternativas são a diálise ou o transplante renal.

A *diálise*, resumidamente, é um procedimento de depuração extra-renal, que permite extrair os resíduos tóxicos acumulados no organismo, através da filtração do sangue do paciente por uma membrana semipermeável acoplada a uma máquina (hemodiálise) ou através da cavidade peritoneal (diálise peritoneal), que é irrigada por uma solução ligeiramente hipertônica. Como a diálise não consegue substituir totalmente a função dos rins, a saúde destes pacientes fica significativamente comprometida (GUYTON e HALL, 2006). A qualidade de vida dos pacientes submetidos à hemodiálise é extremamente afetada: permanência de cerca de quatro horas ligados a uma máquina, três vezes na semana, dieta

rígida, mudança no contexto familiar, social e ocupacional, preocupações com a doença e seu tratamento e, muitas vezes, a expectativa de realizar transplante renal (KIMMEL, 2001).

O *transplante renal* é o tratamento de escolha para pacientes com DRCT (WOLFE *et al.*, 1999; SAYEGH e CARPENTER, 2004; KAPLAN e MEIER-KRIESCHE, 2004). Quando bem sucedido, melhora muito a qualidade de vida do paciente: o rim transplantado funciona como um rim normal; o paciente sente-se mais saudável; há poucas restrições na dieta; não há mais necessidade de diálise; pode realizar exercícios físicos sob orientação médica ou do fisioterapeuta (GORDON, *et al.*, 2005; BALASKA, *et al.*, 2006).

1.2.5- Principais Etiologias da Doença Renal Crônica Terminal

Entre as principais causas da DRCT estão: diabetes, hipertensão e anormalidades que afetam diretamente os néfrons.

1.2.5.1- Diabetes

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), diabetes é uma doença crônica causada pela deficiência, primária ou adquirida, na produção de insulina pelo pâncreas, ou pela ineficiência da insulina produzida. Esta deficiência resulta no aumento da concentração de glicose no sangue, o que leva a muitos danos ao organismo, particularmente para os vasos sanguíneos e nervos. No diabetes melito tipo I (DMI), anteriormente conhecido como insulino-dependente, o pâncreas não consegue produzir insulina, hormônio que é essencial para sobrevivência. Sem a administração diária de insulina, a DMI é rapidamente

fatal. Esta forma ocorre com maior frequência em crianças e adolescentes. No diabetes melito tipo II (DMII), antes denominado não-insulino-dependente, o organismo não consegue utilizar efetivamente a insulina que o pâncreas produz. Um terceiro tipo de diabetes é o gestacional, semelhante ao tipo II, que ocorre devido às mudanças hormonais durante a gravidez (American Diabetes Association - ADA).

Diabetes é importante causa de insuficiência renal e 10-20% dos diabéticos morrem devido a DRC. A OMS estima que mais de 180 milhões de pessoas tenha diabetes e que este número deve no mínimo duplicar em 2030 (WILD *et al*, 2004).

Nos Estados Unidos e em muitos outros países, diabetes é a causa mais comum de DRCT (USRDS, 2007). No Brasil, 26% do pacientes em diálise são diabéticos (SBN, 2007).

A detecção da nefropatia diabética é importante pela sua prevalência, morbidade e mortalidade associadas. A microalbuminúria, que representa a fase mais precoce da doença renal diabética, é potencialmente reversível através de tratamentos adequados (GROSS *et al.*, 2003). Recomenda-se o controle glicêmico na prevenção primária e na diminuição da progressão da microalbuminúria tanto nos pacientes com diabetes tipo I (Diabetes Control and Complications Trial - DCCT, 1995) como nos diabéticos tipo II (United Kingdom Prospective Diabetes Study - UKPDS, 1998).

1.2.5.2- Hipertensão

De acordo com V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é definida como pressão arterial (PA) sistólica maior ou igual a 140 mmHg e PA diastólica maior ou igual a 90 mmHg, em indivíduos que não estão fazendo uso de medicação anti-hipertensiva. A hipertensão é um grave problema mundial de saúde

pública. A identificação e o controle da HAS são importantes para redução das suas complicações, tais como: doença cérebro-vascular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica e doença renal crônica. A frequente associação entre hipertensão arterial e diabetes tem como consequência grande aumento no risco cardiovascular. Em pacientes com diabetes tipo 1, existe evidente relação entre hipertensão e desenvolvimento da nefropatia diabética, enquanto no diabetes tipo 2, a hipertensão arterial faz parte da síndrome metabólica, que inclui anormalidades como dislipidemia, obesidade, hipertrofia ventricular esquerda e hiperinsulinemia. Pelo menos 40% das mortes por acidente vascular cerebral e 25% das mortes por doença arterial coronariana são devido a HAS (CHOBANIAN *et al*, 2003). A hipertensão é uma das doenças de maior prevalência na população brasileira e mundial. A Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH) estima que no Brasil haja 30 milhões de hipertensos, cerca de 30% da população adulta. Entre as pessoas com mais de 60 anos, mais de 50% têm hipertensão. No mundo, são mais de 600 milhões de hipertensos. A hipertensão arterial pode resultar de qualquer forma de doença renal que diminua o número de néfrons funcionantes, levando à retenção de sódio e água. Inversamente, a hipertensão prolongada pode danificar os vasos sanguíneos e causar doença renal. Provavelmente, após a redução inicial do número de néfrons, os remanescentes são danificados através de um círculo vicioso, em parte mediado pela hipertensão glomerular. Como a hipertensão capilar glomerular geralmente é acompanhada pelo aumento do tráfego de proteínas transglomerular, tanto a hipertensão como a albuminúria podem contribuir para a perda progressiva da função renal. A detecção precoce do dano renal e o controle da hipertensão são essenciais na profilaxia da progressão da lesão renal (PEREIRA, PASCOAL e MION, 2003; YAP, 2007).

1.2.5.3- Glomerulopatias

De acordo com a área dos rins que é afetada diferentes doenças podem ocorrer. A nefrite, inflamação dos rins, geralmente é causada por uma infecção como na pielonefrite, ou por uma reação imune que agride os rins. Os sinais da nefrite, como hematúria e proteinúria, dependem do tipo, da localização e da intensidade da reação imune. Em geral, a inflamação não afeta todo o rim. A doença resultante é dependente de a inflamação ocorrer nos glomérulos, nos túbulos e tecidos que circundam os glomérulos (tecido túbulo-intersticial) ou nos vasos sanguíneos intra-renais (Tabela 2) (CENDOROGLO, SARDENBERG e SUASSUNA, 1998).

Tabela 2- Doenças resultantes da inflamação dos rins de acordo com a área afetada.

Área Afetada	Doença Resultante
Vasos sanguíneos	• Vasculite
Glomérulos	• Síndrome nefrítica aguda • Síndrome nefrítica rapidamente progressiva • Síndrome nefrótica • Síndrome nefrítica crônica
Tecido túbulo-intersticial	• Nefrite túbulo-intersticial aguda • Nefrite túbulo-intersticial crônica

A vasculite, inflamação necrotizante dos vasos sanguíneos, pode acometer os rins de devido a causas primárias ou secundárias (infecções, drogas, doenças auto-imunes). Pode-se observar hematúria, proteinúria, insuficiência renal, hipertensão arterial. Na síndrome

nefrítica aguda (glomerulonefrite pós-infecciosa) ocorre hematúria repentina, cilindros hemáticos e proteinúria em quantidades variáveis. A síndrome nefrítica rapidamente progressiva (glomerulonefrite rapidamente progressiva) é um distúrbio incomum no qual a maioria dos glomérulos é parcialmente destruída, resultando em insuficiência renal grave com a presença de proteínas, sangue e aglomerados de eritrócitos na urina. A síndrome nefrótica é causada por muitas doenças que afetam os rins e que acarretam perda intensa e prolongada de proteínas na urina, redução da concentração de proteínas (principalmente de albumina) no sangue, retenção excessiva de sal e água no organismo e aumento dos níveis de lipídeos no sangue. A síndrome nefrítica crônica (glomerulonefrite crônica, doença glomerular lentamente progressiva) é um distúrbio que ocorre em várias doenças nas quais os glomérulos são lesados e a função renal degrada ao longo dos anos. A nefrite túbulo-intersticial aguda é a insuficiência renal de início súbito causada pela lesão dos túbulos renais e dos tecidos adjacentes. A nefrite túbulo-intersticial crônica é qualquer doença renal crônica na qual a lesão dos túbulos ou dos tecidos adjacentes é mais importante que a lesão dos glomérulos ou dos vasos sanguíneos. A glomerulonefrite, em suas diversas formas, está entre as principais causas de DRC (RIELLA e PECOITS-FILHO, 2003).

1.3- Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC)

O Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC) representa o conjunto de genes responsáveis por codificar as moléculas de histocompatibilidade em uma determinada espécie. Na espécie humana é denominado Sistema HLA (Antígeno Leucocitário Humano). Esses genes possuem funções imunológicas e não imunológicas, sendo mais conhecido seu papel na

histocompatibilidade e na regulação imune. Nos seres humanos, o MHC está localizado no braço curto do cromossomo 6. Por estarem muito próximos, os genes do Sistema HLA são transmitidos sempre em bloco, exceto em raros eventos de recombinação (2-3%) (BODMER, 1987).

Os genes do MHC são extremamente polimórficos (apresentam múltiplos alelos) e dividem-se em três grupos: genes de classe I, II e III. Os de classe I codificam as moléculas clássicas de histocompatibilidade HLA-A, HLA-B e HLA-C. Os de classe II, as moléculas clássicas de histocompatibilidade HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP. Os genes de classe III codificam outros tipos de moléculas que atuam no sistema imune. (Fig. 8). Os genes do MHC consistem em um conjunto de *loci* genéticos ligados, codificando muitas proteínas envolvidas na apresentação de antígenos às células T, particularmente as glicoproteínas MHC de classe I e II. A combinação dos alelos do MHC de um único cromossomo é conhecida como haplótipo do MHC. Uma característica importante dos genes o MHC é sua expressão co-dominante: as formas alélicas derivadas tanto da mãe como do pai são expressas como proteínas da superfície celular (JANEWAY *et al.*, 2002).

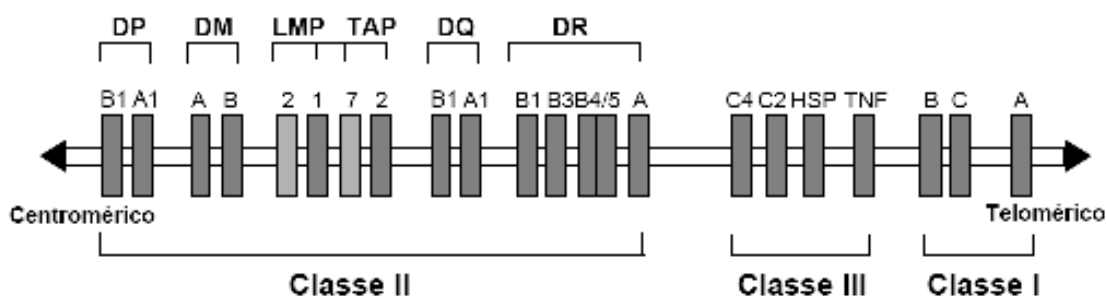


Figura 8- Estrutura do MHC no braço curto do cromossomo 6. (DONADI, 2000).

As moléculas MHC de classe I consistem de duas cadeias polipeptídicas transmembrana, ligadas de forma não covalente: uma cadeia α de 44-47 kDa, codificada pelo MHC, com 3 domínios extracelulares (α_1 , α_2 e α_3), associada com outra cadeia de 12 kDa, a

β 2-microglobulina, que é codificada por um gene no cromossomo 15. Sua função principal é apresentar antígenos aos linfócitos T $CD8^+$. As moléculas de classe II são constituídas de duas cadeias transmembrana: uma cadeia α de 32-34 kDa, com dois domínios extracelulares ($\alpha 1$ e $\alpha 2$), associada não covalentemente a uma cadeia β de 29-32 kDa, com domínios $\beta 1$ e $\beta 2$, também extracelulares (Fig. 9). Estas moléculas apresentam antígenos aos linfócitos T $CD4^+$ (ABBAS e LICHTMAN, 2005).

1.3.1- Antígenos Leucocitários Humanos (HLA)

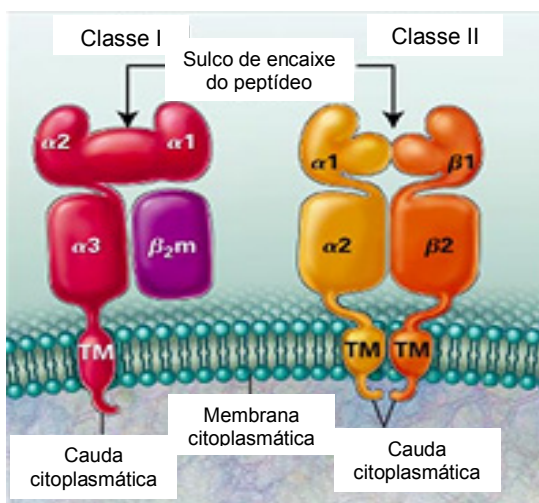


Figura 9- Estrutura das moléculas HLA classe I e II. Adaptada de Klein e Sato, 2000.

Os antígenos leucocitários humanos são moléculas que se encontram na superfície dos leucócitos e em quase todas as células dos tecidos de um indivíduo. Esse conjunto de moléculas constitui um sistema também denominado de Histocompatibilidade. A descoberta desses antígenos permitiu a medicina dar um salto qualitativo nas possibilidades de êxito em um transplante, ao seguir critérios de compatibilidade. Quanto mais semelhantes forem os

alelos HLA do doador e do receptor, melhores são os resultados do transplante, seja de órgão sólido ou de medula óssea. Por esse motivo, todas as clínicas de hemodiálise - que atendem pacientes com DRCT - possuem um banco de dados com a tipagem HLA dos pacientes em condições clínicas de realizar transplante renal, seja o rim proveniente de doador voluntário, aparentado ou não, ou de doador falecido. A política nacional de transplantes de órgãos e tecidos está fundamentada na Legislação (Lei nº 9.434/97, Lei nº 10.211/01, Lei nº 8.080/90 e Lei nº 8.142/90 (Sistema Nacional de Transplantes do Ministério da Saúde).

A tipagem das moléculas de HLA durante muitos anos foi realizada através de técnica sorológica, dependente de complemento, denominada microcitotoxicidade. Com o desenvolvimento da reação em cadeia da polimerase (PCR), a tipagem por técnicas de Biologia Molecular tem se expandido cada vez mais e, em vez de tipificar os antígenos expressos nas superfícies celulares, os grupos de alelos ou os alelos individuais são determinados a partir do ácido desoxirribonucleico (DNA) genômico (GERLACH, 2002).

A nomenclatura do sistema HLA é revista e atualizada por um Comitê Internacional que se reúne periodicamente para nomear alelos recentemente descobertos e rever a nomenclatura vigente. As moléculas detectadas por métodos sorológicos são representadas pelo prefixo HLA, seguido por uma letra representando o *locus* gênico e por um ou dois algarismos representando o alelo (por exemplo, HLA-A1, HLA-B27, HLA-DR4). Os métodos de Biologia Molecular permitem a detecção do alelo específico e não apenas do antígeno, que pode apresentar grande variedade de alelos. Na nomenclatura que utiliza métodos moleculares, as especificidades HLA também são representadas pelo prefixo HLA, porém seguido pela letra do *loci*, um asterisco e dois a oito dígitos (por exemplo, HLA-B*27). Os dois primeiros dígitos definem a família sorológica à qual pertence o alelo e os demais dígitos descrevem variações daquele alelo. Os alelos de classe II são designados por três letras: a primeira (D) indica a classe, a segunda (M, O, P, Q ou R) a família, e a terceira (A ou

B) a cadeia onde o polimorfismo ocorre (α ou β , respectivamente). Em moléculas HLA-DR, o polimorfismo ocorre apenas no domínio β 1 das cadeias β , por isso só se acrescenta a letra B. Já que os alelos de classe I só apresentam polimorfismo na cadeia α , sua nomenclatura não contém essa especificação (DONADI, 2000).

Os *loci* que apresentam maior polimorfismo são HLA-A, HLA-B e HLA-DR, dos quais se conhece pelo menos 303, 559 e 362 alelos, respectivamente. Esta diversidade torna extremamente difícil encontrar doadores de órgãos que sejam perfeitamente compatíveis com o receptor e que não induzam forte resposta imune anti-MHC (CHOO, 2007).

O polimorfismo do MHC, que determina a especificidade e afinidade da ligação ao peptídeo e do reconhecimento pela célula T, tem mostrado desempenhar papel significativo na predisposição a diversas doenças. A genética molecular tem sido ferramenta de grande utilidade para investigar a influência dos alelos HLA na indução e patogênese de várias doenças. O polimorfismo e o fato de cada indivíduo poder carregar dois diferentes alelos em cada um desses *locus* tornam imensa a possibilidade de diferentes combinações. Assim sendo, uma população pode apresentar alelos raros ou que estão restritos a ela, contribuindo para as diferentes frequências de alelos observadas em diferentes populações e grupos étnicos (DONADI, *et al*, 2000).

Estudos populacionais e familiares têm sido realizados para pesquisar a associação entre os marcadores de histocompatibilidade e diversas doenças. Nos estudos populacionais, são comparadas as frequências dos antígenos ou dos alelos HLA observados em um grupo de pacientes não aparentados com aquelas observados em indivíduos controle sadios. Existem indicações de que, assim como a presença de determinados alelos aumenta a suscetibilidade de desenvolver uma doença, alguns alelos têm efeito protetor, diminuindo este risco (ALVES, *et al*, 2006).

Muitas pesquisas têm descrito associações entre HLA e doenças, por exemplo: diabetes tipo I (MARQUES *et al.*, 1998; AL-HARBI *et al.*, 2004; ARIBI *et al.*, 2004; URCELAY *et al.*, 2005; GOLDEN *et al.*, 2005; EMERY *et al.*, 2005), lupus eritematoso sistêmico (LIPHAUS *et al.*, 2002; JÖNSEN *et al.*, 2004), artrite reumatóide (BÉRTOLO *et al.*, 2001; TURESSON *et al.*, 2005; MICHOU *et al.*, 2006), espondilite anquilosante (PEIXOTO *et al.*, 2005), miosite (CHINOY *et al.*, 2005), doença celíaca (KIM *et al.*, 2004), hemocromatose (PACHO *et al.*, 2004; BARTON *et al.*, 2005), Pênfigo vulgar (TONG *et al.*, 2006), esclerose múltipla (OKSENBERG *et al.*, 2004), tireoidite de Hashimoto (CHISTIakov, 2005; GOLDEN *et al.*, 2005).

A Tabela 3 mostra o risco relativo de um indivíduo desenvolver certas doença, quando apresenta determinados antígenos HLA (JANEWAY *et al.*, 2002).

Tabela 3- Risco relativo de algumas doenças na presença de certos alelos.

Doença	Alelo HLA	Risco relativo
Espondilite anquilosante	B27	87,4
Uveíte anterior aguda	B27	10
Síndrome de Goodpasture	DR2	15,9
Esclerose múltipla	DR2	4,8
Doença de Graves	DR3	3,7
Miastenia grave	DR3	2,5
Lupus eritematoso sistêmico	DR3	5,8
Diabetes melito tipo I	Heterozigoto DR3/DR4	~25
Artrite reumatóide	DR4	4,2
Pênfigo vulgar	DR4	14,4
Tireoidite de Hashimoto	DR5	3,2

Diante da evidente importância da influência genética na suscetibilidade a doenças, existe a possibilidade de que determinados alelos do MHC possam atuar como marcadores na DRCT e suas causas (diagnósticos primários). Será que há alguma associação entre HLA e o

fato de diabéticos ou hipertensos evoluírem ou não para DRCT? Alguns indivíduos com doenças cardiovasculares ou auto-imunes desenvolvem DRCT enquanto outros, não. O tempo de evolução, as comorbidades, a resposta aos tratamentos também podem ser diferentes. O estudo da associação entre HLA e a DRC pode auxiliar a prevenir e/ou minimizar as injúrias e a progressiva perda da função renal.

2- OBJETIVO

Os objetivos do presente estudo foram:

1. Analisar a frequência dos alelos HLA-A*, -B* e -DRB1* em pacientes portadores de Doença Renal Crônica Terminal e em indivíduos controle (adultos sem Doença Renal Crônica Terminal), na cidade de Uberlândia, Minas Gerais.
2. Verificar a frequência das possíveis causas atribuídas a Doença Renal Crônica Terminal.
3. Estabelecer associações entre Doença Renal Crônica Terminal, seu diagnóstico primário e os alelos HLA-A*, -B* e -DRB1*.

3- MATERIAL E MÉTODOS

3.1- Populações estudadas

Pacientes – 87 pacientes de ambos os gêneros, portadores de Doença Renal Crônica Terminal e realizando diálise no Instituto do Rim, na cidade de Uberlândia, há pelo menos um ano, sem interrupção. Todos realizaram tipagem do HLA e tiveram os seguintes dados de prontuário analisados: idade, gênero, tempo de diálise e diagnóstico primário (etiologia da DRC).

Controle – 17.541 indivíduos adultos, de ambos os gêneros, candidatos a doadores voluntários de medula óssea, com tipagem de HLA realizada e sem Doença Renal Crônica Terminal, inscritos no Registro de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME). Desta população, foram considerados os seguintes aspectos: tipagem do HLA e ausência de DRCT. Este grupo serviu como controle da frequência alélica dos genes HLA na população normal do Triângulo Mineiro.

3.2- Tipificação dos alelos HLA

O DNA genômico foi obtido a partir de amostras de sangue total periférico, encaminhadas pelo Instituto do Rim de Uberlândia, quando dos doentes renais crônicos terminais, e, pela Fundação Hemominas - Hemocentro Regional de Uberlândia, quando dos candidatos a doadores voluntários de medula óssea.

A tipagem dos alelos HLA-A*, -B* e -DRB1* foi realizada empregando kits para Testes de Tipagem LABType® SSO dos *locus* classe I A* e B* e classe II DRB1* (One Lambda, CA, USA), com os quais o DNA é amplificado, desnaturado e hibridizado com

auxílio de sondas oligonucleotídicas com sequências específicas (SSO) conjugadas a micro-esferas marcadas por fluorescência, para identificar os alelos codificados pelo DNA da amostra. O material hibridizado é biotilado com estreptavidina conjugada com R-ficoeritrina (SAPE) e o analisador de fluxo, o LABScan™ 100 (One Lambda), identifica a intensidade de fluorescência da ficoeritrina em cada micro-esfera. Nesta metodologia, a atribuição da tipagem HLA baseou-se no padrão de reação comparado com os padrões associados às sequências de genes HLA publicadas. Para determinar o genótipo foi utilizado o software HLA Visual (One Lambda).

Extração do DNA

O DNA genômico foi extraído utilizando-se o kit EZ-DNA (Biological Industries, Beit Haemek, Israel). Em tubo de 1,5 ml, contendo 500 µl de sangue total adicionou-se 1,0 ml de tampão de lise para hemácias composto de sacarose 3,0 M, TRIS-HCl 10,0 mM, MgCl 5,0 mM e Triton X100 a 1%. A solução foi homogeneizada por 5 minutos e centrifugada a 13.000 rpm durante 3 minutos. O sobrenadante foi desprezado e 1,0 ml de solução de lise RBC (kit EZ-DNA) foi adicionado ao sedimento. Em seguida, repetiu-se a homogeneização e a centrifugação. Ao sedimento acrescentou-se 500 µl do reagente EZ e, após 5 minutos de homogeneização, 500 µl de etanol absoluto. O tubo foi homogeneizado por inversão e após repouso durante 3 minutos, foi centrifugado a 13.000 rpm por 3 minutos. O sedimento foi lavado duas vezes com 500 µl de etanol 96%. Após a centrifugação final, o sedimento foi ressuspensão com água de injeção e mantido em banho seco a 53°C durante 20 minutos. Em seguida, o DNA em solução foi homogeneizado e armazenado a -20°C ou amplificado.

Amplificação

O DNA alvo foi amplificado por reação de polimerização em cadeia (PCR) utilizando-se *primer* de HLA específico para o grupo. Foram colocados 2 µl de DNA (a 20 ng/ µl) no fundo do poço de placa de PCR de 96 poços. Em seguida, preparou-se a mistura de D-mix, *primers* e enzima *Taq*-polimerase, utilizando os volumes de 13,8 µl, 4,0 µl e 0,2 µl, respectivamente, para cada amostra de DNA a ser amplificada. Desta mistura, 18 µl foram adicionados a cada amostra de DNA na placa de PCR. Após rápida centrifugação, a placa foi colocada em termociclador GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystem) aquecido e programado com os ciclos descritos a seguir: 1 ciclo de 3 minutos a 96°C; 5 ciclos de 20 segundos a 96°C, 20 segundos a 60°C e 20 segundos a 72°C; 30 ciclos de 10 segundos a 96°C, 15 segundos a 60°C e 20 segundos a 72°C; 10 minutos a 72°C; e 1 ciclo a 4°C, encerrando a amplificação. O produto da amplificação foi aplicado em gel de agarose a 2,5% com brometo de etídio (0,5 µg/ml) e, após eletroforese, foi fotografado para análise e documentação.

Desnaturação/ Neutralização

Para desnaturação, 5 µl de cada amostra de DNA amplificado foi transferida para nova placa de PCR de 96 poços e adicionada de 2,5 µl de tampão de desnaturação. Após homogeneização e incubação durante 10 minutos, à temperatura ambiente, foram acrescentados 5 µl de tampão de neutralização. A placa foi homogeneizada e colocada em banho de gelo.

Hibridização

A cada poço foram adicionados 38 µl da mistura contendo 34 µl de tampão de hibridização e 4 µl de micro-esferas conjugadas com sondas oligonucleotídicas com sequências específicas. Após 20 segundos de agitação, a placa foi incubada no termociclador programado para 60°C, durante 15 minutos. Imediatamente após a incubação, adicionou-se 100 µl de tampão de lavagem e a placa foi centrifugada durante 5 minutos a 1000-1300g. O sobrenadante foi removido e o processo de lavagem repetido por mais duas vezes. Após a remoção do sobrenadante, na última lavagem, foram adicionados 50 µl de solução SAPE 1x a cada poço. A placa foi agitada por 20 segundos e incubada no termociclador a 60°C. Imediatamente após 5 minutos, adicionou-se 100 µl de tampão de lavagem a cada poço. A placa foi centrifugada durante 5 minutos a 1000-1200g e, após remoção do sobrenadante, foram adicionados 70 µl de tampão de lavagem a cada poço. Essa mistura foi suavemente homogeneizada através de pipetagem e transferida para placa de 96 poços.

Aquisição de dados

Inseriu-se a placa no analisador de fluxo, o LABScan™ 100 (One Lambda) para leitura da fluorescência, conforme as instruções do fabricante. A intensidade de fluorescência (IF) gerada pelo software Luminex® Data Collector, contém a IF para cada micro-esfera (ou sonda ligada à micro-esfera) por amostra. Esta tecnologia permite que até 100 diferentes grupos de micro-esferas estejam combinadas em uma suspensão. Para determinar o alelo HLA (ou o grupo de alelos) da amostra foi utilizado o software HLA Visual (One Lambda).

As tipagens HLA-A*, HLA-B* e HLA-DRB1* foram realizadas em parceria com o Laboratório de Histocompatibilidade de Uberlândia - LITU, credenciado para realização de exames de histocompatibilidade, de acordo com as normas da Associação Brasileira de Histocompatibilidade (ABH) e legislação vigente – Portaria nº 1.312, de 30 de novembro de 2000.

3.3- Análise estatística

As associações entre alelos de histocompatibilidade de indivíduos com DRCT e de indivíduos controle, foram avaliadas pelo teste Chi-quadrado com correção de Yates e teste exato de Fisher. (Graph Pad software, v. 4.0, San Diego, CA, USA). Foram considerados significativos os valores de p menores que 0,05.

3.4- Compromisso com a privacidade e confidencialidade

Todos os dados utilizados foram resultado de exames requisitados no protocolo de tratamento dos pacientes portadores de doença renal crônica terminal ou no protocolo de cadastro de indivíduos candidatos a doação voluntária de medula óssea, não sendo exclusivos para utilização científica. Respeitando a Resolução 196/96 e a declaração de Helsinki, os pesquisadores se comprometeram com a privacidade e confidencialidade dos dados utilizados, preservando integralmente o anonimato dos pacientes. Este trabalho foi submetido à apreciação do Comitê de Ética.

4- RESULTADOS

A média de idade dos 87 pacientes estudados foi de $51 \pm 14,26$ anos, o mais jovem tinha 20 e o mais idoso 82 anos, sendo 58,62% homens. A maioria dos pacientes (52,88%) se encontrava na faixa etária de 40 a 59 anos sendo que 28,73% iniciaram a diálise quando tinham entre 40-49 anos e 3,45% com menos de 20 anos (Figura 10).

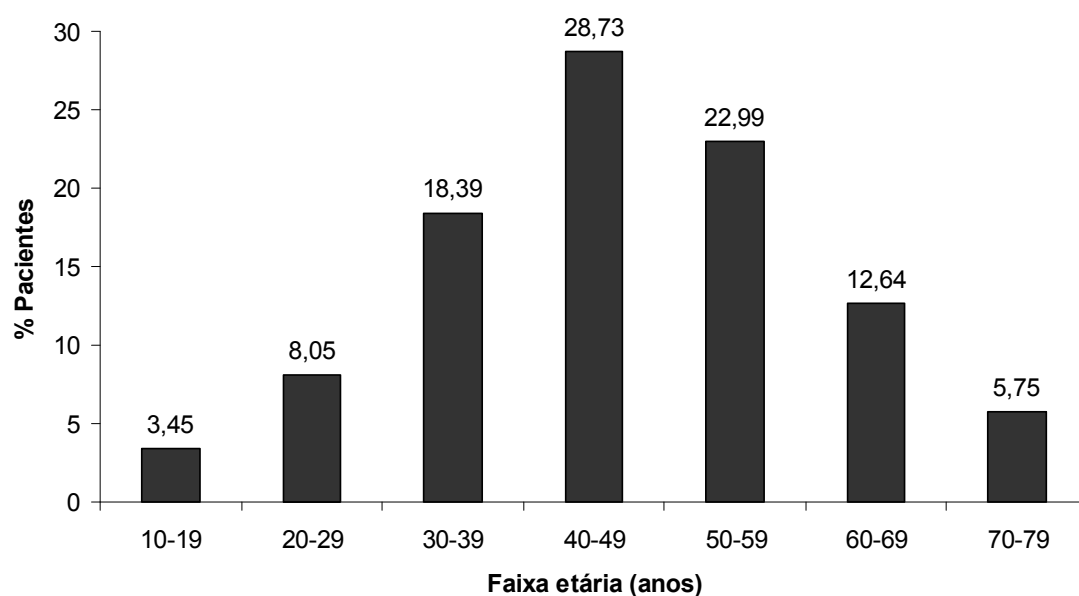


Figura 10- Faixa etária dos pacientes quando iniciaram a diálise.

O tempo médio a que os pacientes se submetiam à diálise foi de $4,5 \pm 3,3$ anos, estando a maior parte em tratamento há menos de 2 anos (24,14%) e 4,6% há mais de 10 anos (Figura 11).

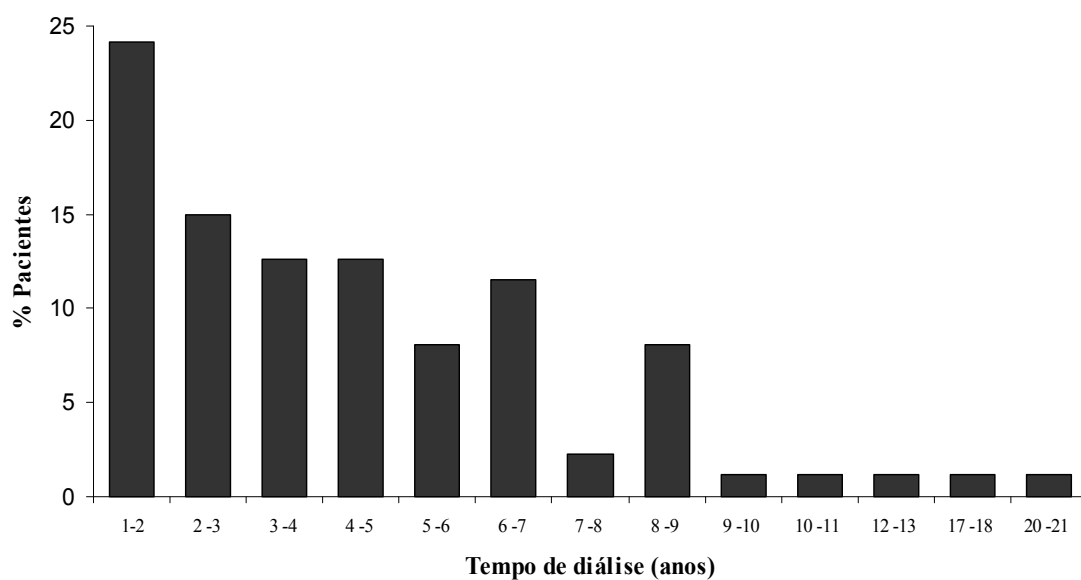


Figura 11- Tempo em tratamento de hemodiálise.

As principais causas do desenvolvimento da doença renal crônica terminal foram hipertensão arterial sistêmica, observada em 37,92% dos pacientes, seguida de diabetes melito (25,29%) e glomerulopatias (22,99%). Outras causas relatadas foram: hidronefrose (4,60%), rim policístico (4,60%), neuropatia urêmica (1,15%), obstrução do trato urinário (1,15%), refluxo vésico-uretral (1,15%) e outros distúrbios metabólicos (1,15%) (Figura 12).

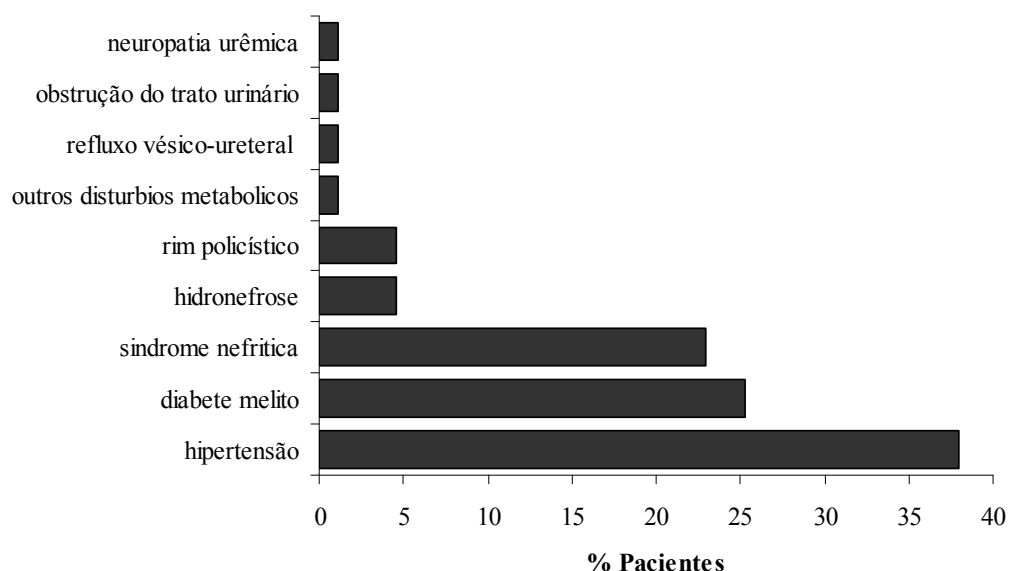


Figura 12- Causas da doença renal crônica terminal (diagnóstico primário).

Nas Tabelas 4, 5 e 6 são mostradas as frequências dos alelos HLA-A*, -B* e -DRB1*, sendo que o ponto de corte para todas elas foi 0,001.

Os alelos mais frequentes na população controle foram: HLA-A*1, HLA-A*2, HLA-A*3 e HLA-A*24; HLA-B*15, HLA-B*35, HLA-B*44 e HLA-B*51; HLA-DRB1*3, HLA-DRB1*4, HLA-DRB1*7, HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*13 e HLA-DR*15.

Entre os portadores de DRCT foram: HLA-A*2, HLA-A*23 e HLA-A*24, HLA-A*30; HLA-B*14, HLA-B*15, HLA-B*35 e HLA-B*44; HLA-DRB1*3, HLA-DRB1*4, HLA-DRB1*7, HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*13 e HLA-DRB1*15.

Quando a frequência dos alelos foi analisada na população com DRCT em relação à população controle, sem considerar o diagnóstico primário, somente houve diferença estatisticamente significativa, sugerindo suscetibilidade, para o alelo HLA-A*30 ($p = 0,012$) e o alelo HLA-B*41 ficou no limiar da significância ($p = 0,050$). (Tabelas 7 e 8).

Tabela 4- Frequência (%) dos alelos HLA-A* em indivíduos normais e em indivíduos com doença renal crônica terminal (DRCT)

HLA-A*	Indivíduos Normais (n = 17.541)	Indivíduos com DRCT (n = 87)
A*1	9,09	8,30
A*2	23,96	20,19
A*3	8,74	4,14
A*11	5,31	5,97
A*19	0,08	0,00
A*23	6,47	10,66
A*24	8,93	9,46
A*25	1,04	1,18
A*26	3,28	4,16
A*29	4,97	3,62
A*30	6,11	12,59
A*31	3,86	1,75
A*32	3,05	4,19
A*33	3,38	4,74
A*34	1,05	1,19
A*36	0,84	0,66
A*43	0,01	0,00
A*66	1,32	0,00
A*68	6,60	6,60
A*69	0,18	0,00
A*74	1,49	0,59
A*80	0,24	0,00

*Os percentuais em negrito indicam os alelos com maior frequência.

Tabela 5- Frequência (%) dos alelos HLA-B* em indivíduos normais e em indivíduos com doença renal crônica terminal (DRCT)

HLA-B*	Indivíduos Normais (n = 17.541)	Indivíduos com DRCT (n = 87)
B*4	0,003	0,00
B*7	6,43	4,67
B*8	5,27	7,03
B*13	1,40	2,95
B*14	5,60	8,16
B*15	8,80	8,79
B*16	0,01	0,00
B*18	4,48	5,25
B*27	2,91	3,50
B*28	0,003	0,00
B*35	10,76	11,68
B*37	1,20	1,18
B*38	1,76	1,16
B*39	2,99	1,78
B*40	3,83	1,76
B*41	1,51	4,09
B*42	1,99	2,92
B*44	11,28	9,33
B*45	2,43	2,35
B*46	0,03	0,00
B*47	0,16	0,57
B*48	0,47	0,00
B*49	3,25	3,51
B*50	2,98	2,33
B*51	7,79	7,61
B*52	1,81	0,59
B*53	2,88	0,57
B*54	0,04	0,00
B*55	0,81	0,59
B*56	0,26	0,00
B*57	2,94	2,33
B*58	2,95	4,11
B*59	0,003	0,00
B*67	0,04	0,00
B*73	0,12	0,00
B*78	0,25	0,00
B*81	0,51	1,17
B*82	0,07	0,00

* Os percentuais em negrito indicam os alelos com maior frequência.

Tabela 6- Frequência (%) dos alelos HLA-DRB1* em indivíduos normais e em indivíduos com doença renal crônica terminal (DRCT)

HLA-DRB1*	Indivíduos Normais (n = 17.541)	Indivíduos com DRCT (n = 87)
DRB1*1	9,78	7,95
DRB1*3	10,73	14,23
DRB1*4	11,87	12,41
DRB1*7	13,94	14,67
DRB1*8	5,75	5,01
DRB1*9	1,83	0,64
DRB1*10	2,33	2,47
DRB1*11	10,68	11,39
DRB1*12	1,91	3,74
DRB1*13	14,33	10,63
DRB1*14	3,52	2,42
DRB1*15	10,06	13,17
DRB1*16	3,27	1,26

* Os percentuais em negritos indicam os alelos com maior frequência

Ao relacionar os alelos HLA da população controle e dos pacientes com DRCT, considerando as principais etiologias que levaram a doença renal, os alelos mais frequentes e estatisticamente significantes foram:

- **Hipertensão:** HLA-A*23 ($p = 0,014$), HLA-A*30 ($p < 0,001$) e HLA-B*41 ($p = 0,016$).
- **Diabetes melito:** HLA-A*23 ($p = 0,004$), HLA-A*30 ($p = 0,033$), HLA-B*41 ($p = 0,023$), HLA-B*81 ($p = 0,020$), HLA-DRB1*1 ($p = 0,030$) e HLA-DRB1*3 ($p = 0,013$).
- **Glomerulopatias:** HLA-A*32 ($p < 0,001$), HLA-B*13 ($p < 0,001$), HLA-B*14 ($p = 0,004$), HLA-DRB1*4 ($p = 0,030$), HLA-DRB1*11 ($p = 0,008$) e HLA-DRB1*15 ($p < 0,001$).

Os alelos com menor frequência e estatisticamente significantes foram:

- **Hipertensão:** HLA-A*3 ($p = 0,039$) e HLA-DRB1*4 ($p = 0,048$).
- **Diabetes melito:** HLA-DRB1*11 ($p = 0,012$).
- **Glomerulopatias:** HLA-DRB1*1 ($p = 0,001$) e HLA-DRB1*13 ($p = 0,020$).

Na Tabela 7 estão todas as frequências significantes e na tabela 8, as associações dos alelos HLA (marcadores) com a DRCT e seus principais diagnósticos primários.

Tabela 7- Frequência dos alelos estatisticamente significativos entre indivíduos controle e pacientes com Doença Renal Terminal como um todo e considerando as principais etiologias

Alelo	Controle		Doença renal crônica terminal		Hipertensão		Diabetes melito		Glomerulopatias	
	n = 17.541		n = 87		n = 33		n = 22		n = 20	
	%		%	p	%	p	%	p	%	p
A*3	8,74		4,14	ns	<u>0,00</u>	<u>0,039</u>	4,70	ns	7,89	ns
A*23	6,47		10,66	ns	13,00	0,014	14,00	0,004	7,89	ns
A*30	6,11		12,59	0,012	17,00	<0,001	11,60	0,033	7,89	ns
A*32	3,05		4,19	ns	3,00	ns	2,30	ns	10,53	<0,001
B*13	1,40		2,95	ns	3,13	ns	0,00	ns	7,69	<0,001
B*14	5,60		8,16	ns	3,13	ns	9,10	ns	12,82	0,004
B*41	1,51		4,09	0,05**	4,69	0,016	4,50	0,023	2,56	ns
B*81	0,51		1,17	ns	1,56	ns	2,30	0,020	0,00	ns
DRB1*1	9,78		7,95	ns	8,33	ns	16,70	0,030	0,00	0,001
DRB1*3	10,73		14,23	ns	15,00	ns	19,00	0,013	8,33	ns
DRB1*4	11,87		12,41	ns	<u>5,00</u>	<u>0,048</u>	11,90	ns	19,44	0,0297
DRB1*11	10,68		11,39	ns	16,67	ns	<u>2,40</u>	<u>0,012</u>	19,44	0,0084
DRB1*13	14,33		10,63	ns	15,00	ns	11,90	ns	<u>5,56</u>	<u>0,020</u>
DRB1*15	10,06		13,17	ns	8,33	ns	11,90	ns	22,22	<0,001

- ns = não significante

- negrito e sublinhado = alelos sugerindo proteção contra a doença que pode ser a causa da DRCT

- negrito = frequência estatisticamente significante, sugerindo suscetibilidade a DRCT/doença base

- ** = limiar da significância

Tabela 8- Associação de marcadores genéticos do MHC com indivíduos portadores de doença renal crônica terminal (DRCT) e seus principais diagnósticos primários

Marcadores	HLA-A*	HLA-B*	HLA-DRB1*
SUSCEPTIBILIDADE			
DRCT	-A*30	-B*41 (?)	-
Hipertensão	-A*23, -A*30	-B*41	-
Diabetes melito	-A*23, -A*30	-B*41, -B*81	-DRB1*1, -DRB1*3
Glomerulopatias	-A*32	-B*13, -B*14	-DRB1*4, -DRB1*11, DRB1*15
RESISTÊNCIA			
DRCT	-	-	-
Hipertensão	-A*3	-	-DRB1*4
Diabetes melito	-	-	-DRB1*11
Glomerulopatias	-	-	-DRB1*1, -DRB1*13

(?) = limiar da significância

- = nenhum alelo mostrou relevância

A figura 13 mostra a frequência de alelos presentes na população com DRCT (e suas principais etiologias) e na população controle.

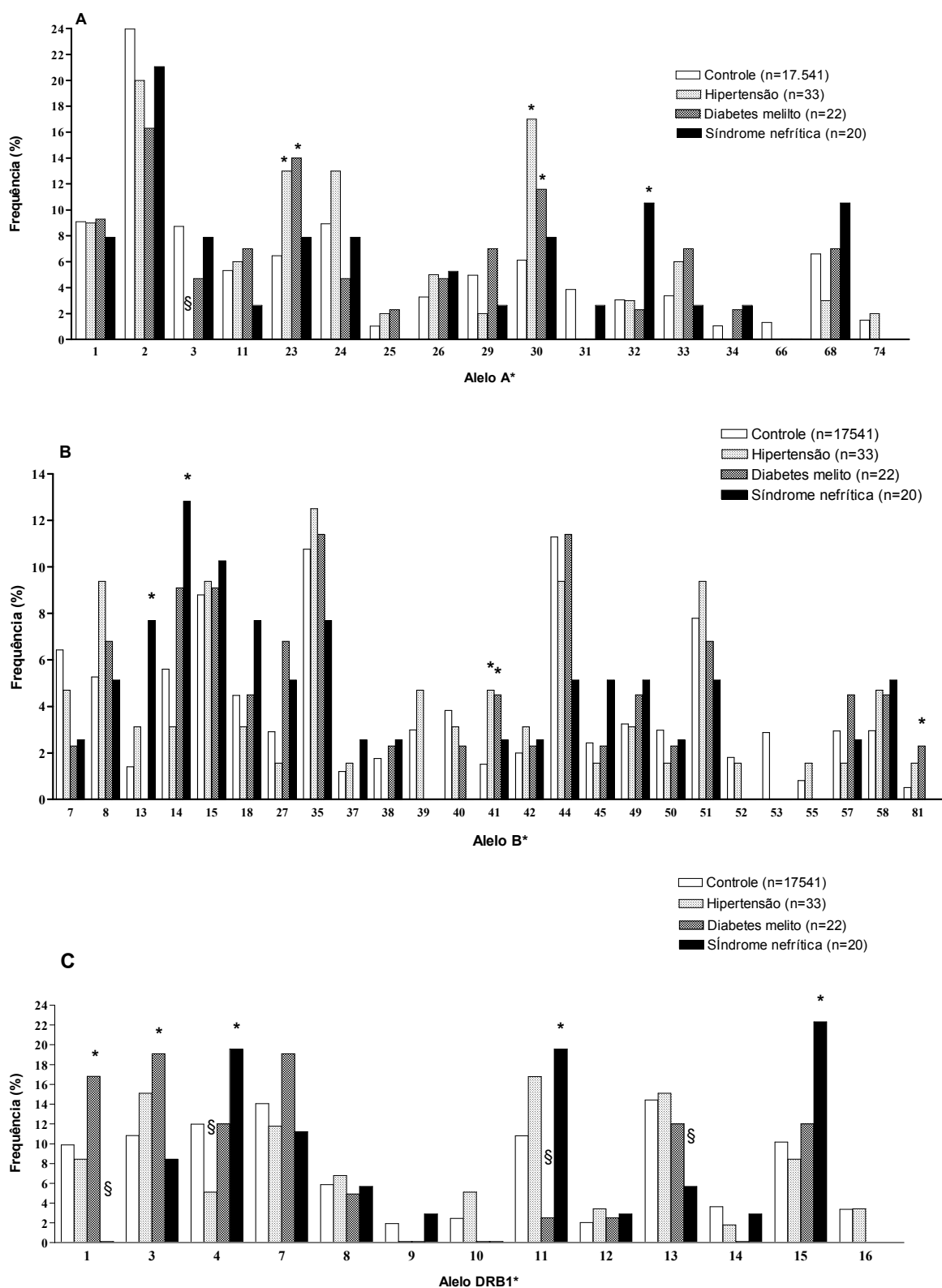


Figura 13- Frequência (%) de alelos HLA-A* (A), HLA-B* (B) e HLA-DRB1* (C) em indivíduos controle e em pacientes portadores de Doença Renal Crônica Terminal com os principais diagnósticos primários (hipertensão, diabetes e glomerulopatias). Estatisticamente significativo: suscetibilidade (*) e proteção (§).

5- DISCUSSÃO

O polimorfismo dos genes do MHC reflete as vantagens evolucionárias da diversidade de respostas imunológicas contra ampla gama de patógenos infecciosos. A susceptibilidade a infecções e a muitas outras doenças humanas (inclusive diabetes e hipertensão) surge devido interações do meio ambiente e de fatores genéticos do indivíduo. As regiões das cadeias α e β das moléculas HLA, que estão em contato com os peptídeos antigênicos, são os locais de maior polimorfismo. Esta diversidade alélica pode ser consequência da interação com agentes patogênicos, já que as moléculas MHC desempenham importante papel na indução das respostas imunes (RILEY e OLERUP, 1992; CLAYTON e GEE, 1993; PARHAM, 1993; APANIUS et al., 1997; BORGHANS *et al.*, 2004; SOMMER, 2005).

O rastreamento de alelos de histocompatibilidade tem sido realizado em diferentes grupos étnicos de diversas áreas geográficas. As populações indígenas são as que apresentam menor polimorfismo de alelos HLA quando comparadas com as outras populações, provavelmente devido a seu isolamento geográfico. Nas populações miscigenadas, como a do Brasil, provavelmente o polimorfismo ocorre mais pela agregação de alelos de vários grupos previamente separados cada qual com um conjunto distinto de alelos, do que pela seleção natural de um grande número de alelos (PARHAM, 1993).

A grande diversidade de alelos HLA pode, por um lado, dificultar a identificação de antígenos de histocompatibilidade de baixo poder de associação e, por outro lado, pode favorecer a identificação de associações entre marcadores imunogenéticos e as doenças. Portanto, os estudos das características de populações diversas podem contribuir para o entendimento destas associações. São poucos os estudos acerca das frequências dos antígenos HLA na população do Brasil (DONADI *et al.*, 2000) e, envolvendo especificamente a população da região do Triângulo Mineiro, não encontramos trabalhos publicados.

Em estudos imunogenéticos, a definição de indivíduo normal é associada à ausência de doença por ocasião da seleção para tais estudos, mesmo sabendo-se que, indivíduos

saudáveis hoje, podem apresentar algum tipo de doença amanhã. Os doadores de células hematopoéticas têm sido considerados como representativos para estudos das frequências de marcadores imunogenéticos (DYER e WARRENS, 1994, apud DONADI *et al.*, 2000, p. 23).

Os estudos que avaliam grande número de populações com etnias diversas ajudam a compreender como a diversidade alélica do MHC pode determinar susceptibilidade ou resistência às doenças (SVEJGAARD *et al.*, 1975; RILEY, OLERUP, 1992; CLAYTON, GEE, 1993; POWISS, GERAGHTY, 1995; MIDDLETON *et al.*, 2000; WILLIAMS *et al.*, 2001). No Brasil, a população é geneticamente muito diversa, sendo resultado de três grandes grupos: caucasianos, africanos e índios americanos. O extenso território do Brasil e as diversidades na sua colonização fizeram com que diferentes regiões do país apresentem maior ou menor predominância de cada um dos subtipos populacionais (CARVALHO-SILVA *et al.*, 2001; NIGAM *et al.*, 2004).

Considerando que a distribuição desses indivíduos pode variar de acordo com a região estudada, a tipagem dos marcadores de histocompatibilidade em cada região é muito importante para os estudos de evolução, para seleção adequada de doadores em transplantes de órgãos sólidos ou de células hematopoéticas, e, também, para a pesquisa de associação com as doenças (MIDDLETON *et al.*, 2000; BURGNER *et al.*, 2006).

Neste estudo, 17.541 candidatos a doadores voluntários de medula óssea serviram como controle da frequência alélica dos genes HLA-A*, HLA-B* e HLA-DR* na população normal do Triângulo Mineiro. Os indivíduos foram considerados como um todo, isto é, independentemente da etnia ou gênero. Também analisamos a frequência destes alelos em 87 indivíduos portadores de doença renal crônica terminal e submetidos à hemodiálise. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o gênero dos pacientes e tampouco ao relacionar gênero com idade atual, tempo de diálise, idade em que iniciaram a diálise e diagnóstico primário.

Dentre os alelos HLA-A, os quatro mais encontrados na população normal do Triângulo Mineiro foram: A*1 (9,09%), A*2 (23,96%), A*3 (8,74%) e A*24 (8,93%). RUIZ e colaboradores, 2005, obtiveram dados similares na população de Curitiba, Paraná. A grande predominância do alelo HLA-A*2 e a frequência significativa dos alelos A*3 e A*24 já foi observada na população controle em diversos estudos, como o realizado em Belo Horizonte, Minas Gerais (MIDDLETON *et al.*, 2000), e em Teresina, Piauí (MONTE *et al.*, 2004). Diferentemente, nestes dois trabalhos citados os autores não encontraram o alelo A*1 entre os quatro mais frequentes.

Os alelos HLA-B com maior frequência entre os doadores voluntários de medula óssea do Triângulo Mineiro foram: B*15 (8,8%), B*35 (10,76%), B*44 (11,28%) e B*51 (7,79%), semelhantemente aos dados encontrados em Belo Horizonte (WILLIAMS *et al.*, 2001), Teresina (MONTE *et al.*, 2004) e Curitiba (RUIZ, *et al.*, 2005).

Quanto aos alelos HLA-DRB1, os mais frequentes na população controle foram: DRB1*3 (10,73%), DRB1*4 (11,87%), DRB1*7 (13,94%), DRB1*11 (10,68%), DRB1*13 (14,33%) e DRB1*15 (10,06%). Estes mesmos alelos também apresentaram maior frequência na população de Teresina, no Piauí (MONTE *et al.*, 2004), no nordeste do Estado de São Paulo (LOUZADA-JUNIOR *et al.*, 2001) e em Curitiba, Paraná (RUIZ, *et al.*, 2005).

Entre os portadores de DRCT, os alelos mais frequentes foram: A*2 (20,19%), A*23 (10,66%), A*24 (9,46%) e A*30 (12,59%); B*14 (8,16%), B*15 (8,79%), B*35 (11,68%) e B*44 (9,33%); DRB1*3 (14,23%), DRB1*4 (12,41%), DRB1*7 (14,67%), DRB1*11 (11,39%), DRB1*13 (10,63%) e DRB1*15 (13,17%).

SOUZA-JÚNIOR e colaboradores (2004) pesquisaram as especificidades HLA-DR em 76 pacientes de uma unidade de hemodiálise de Teresina, Piauí, e os seis alelos HLA-DR mais frequentes foram semelhantes aos observados entre os pacientes com DRCT analisados neste estudo.

Quando a frequência dos alelos HLA-A*, -B* e -DRB1* foi analisada na população portadora de DRCT como um todo e na população controle, somente encontramos diferença estatisticamente significativa, sugerindo suscetibilidade para DRCT, para o alelo HLA-A*30 ($p= 0,012$) e o alelo HLA-B*41 ficou no limiar da significância ($p= 0,05$). Nenhum alelo sugeriu proteção contra DRCT.

A DRCT é consequência de etiologias diversas, sendo as mais importantes a hipertensão, o diabetes e as glomerulopatias. Ao analisarmos a doença base da DRCT dos 87 pacientes em tratamento dialítico, as mais frequentes foram hipertensão arterial (37,92%), diabetes melito (25,29%) e glomerulopatias (22,99%). Diferentemente, nos Estados Unidos e em muitos outros países, diabetes é a causa mais comum de DRCT (USRDS, 2007). O percentual de diabéticos entre os pacientes estudados foi semelhante ao de 26% encontrado no Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, realizado em janeiro de 2007 (SESSO *et al.*, 2007).

Existem muitos trabalhos relacionando hipertensão, diabetes, glomerulonefrites e outras causas da DRCT com as especificidades HLA, porém poucos associam o diagnóstico primário, a DRCT e os antígenos do sistema HLA. Entre estes, um estudo de CORDOVADO e colaboradores (2008) indica que a presença do alelo HLA-DRB1*4 nos indivíduos diabéticos permitiria aos mesmos tolerarem altos níveis de glicemia sem desenvolver nefropatia, sugerindo que este alelo proporciona proteção contra DRCT.

Neste trabalho, pesquisamos a presença de marcadores que pudessem indicar risco de evolução para DRCT ou proteção contra DRCT, em pacientes portadores destas etiologias.

Comparando a frequência dos alelos HLA na população controle e nos pacientes com DRCT e seus principais diagnósticos primários, encontramos algumas diferenças significativas. Para os pacientes com diagnóstico primário de hipertensão (37,93%) os alelos HLA-A*23 ($p= 0,014$), HLA-A*30 ($p < 0,001$) e HLA-B*41 ($p= 0,016$), sugeriram um papel

na predisposição para hipertensão com evolução para DRCT. Já os alelos HLA-A*3 ($p=0,039$) e HLA-DRB1*4 ($p=0,048$) sugeriram ação protetora contra DRCT.

Entre os diabéticos com DRCT (25,29%) os alelos HLA-A*23 ($p=0,004$), HLA-A*30 ($p=0,033$), HLA-B*41 ($p=0,023$), HLA-B*81 ($p=0,020$), HLA-DRB1*1 ($p=0,030$) e HLA-DRB1*3 ($p=0,013$) foram positivamente associados. O alelo HLA-DRB1*11 ($p=0,012$) sugeriu proteção. A maioria dos trabalhos envolvendo alelos HLA e DMI no Brasil foi realizada na região Sudeste e, em alguns deles, o alelo HLA-DRB1*11 também foi associado à proteção para DMI (MARQUES *et al.*, 1998; VOLPINI *et al.*, 2001; FERNANDES *et al.*, 2002). Estes trabalhos também mostraram significância do HLA-DRB1*3 e -DRB1*4 para suscetibilidade ao DMI. Recentemente, o HLA-DRB1*4 tem sido associado ao risco para DMI e a um papel protetor para nefropatia. De acordo com CORDOVADO e colaboradores, a presença deste alelo permitiria aos indivíduos tolerarem altos níveis de glicemia sem desenvolver nefropatia. Isto poderia justificar a frequência não significativa do alelo HLA-DRB1*4 entre os diabéticos com DRCT avaliados em nosso estudo.

Para os pacientes com diagnóstico primário de glomerulopatias (22,99%) os alelos que indicaram predisposição para DRCT foram: HLA-A*32 ($p<0,001$), HLA-B*13 ($p<0,001$), HLA-B*14 ($p=0,004$), HLA-DRB1*4 ($p=0,030$), HLA-DRB1*11 ($p=0,008$) e HLA-DRB1*15 ($p<0,001$). Já os alelos que sugeriram proteção foram HLA-DRB1*1 ($p=0,001$) e HLA-DRB1*13 ($p=0,020$).

Os resultados encontrados sugerem que os alelos que mostraram significância estatística nas doenças que são as maiores causas de doença renal crônica (DRC), podem ser utilizados como marcadores de suscetibilidade para DRCT. Esta informação pode contribuir para que o clínico possa melhor direcionar seus cuidados, pois se sabe que a prevenção é fator fundamental para interromper ou desacelerar a progressão da DRC.

Estudos envolvendo um número maior de pacientes seriam de grande interesse para contemplar também outras possíveis causas de DRCT e associar alelos HLA com predisposição *versus* proteção de forma mais ampla.

6- CONCLUSÕES

6.1 - Alelos mais frequentes na população do Triângulo Mineiro:

- HLA-A*2, HLA-A*1, HLA-A*24 e HLA-A*3;
- HLA-B*44, HLA-B*35, HLA-B*15 e HLA-B*51;
- HLA-DRB1*13, HLA-DRB1*7, HLA-DRB1*15 e, com frequência semelhante, HLA-DRB1*4, HLA-DRB1*3 e HLA-DRB1*11.

6.2 - Alelos mais frequentes nos pacientes com doença renal crônica terminal submetidos à diálise, na Clínica Instituto do Rim, de Uberlândia:

- HLA-A*2, HLA-A*30, HLA-A*23 e HLA-A*24;
- HLA-B*35, HLA-B*44, HLA-B*15 e HLA-B*14;
- HLA-DRB1*7, HLA-DRB1*3, HLA-DRB1*15, HLA-DRB1*4, HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*13.

6.3 - O alelo HLA-A*30 revelou diferença estatisticamente significativa entre a população controle (doadores voluntários de medula óssea) e os pacientes renais crônicos terminais, sugerindo suscetibilidade.

6.4 - Os diagnósticos primários de maior relevância foram hipertensão, diabetes melito e glomerulopatias.

6.5 - De acordo com o diagnóstico primário dos pacientes submetidos à diálise, sugeriram suscetibilidade para DRTC:

- *Hipertensão* - HLA-A*23, HLA-A*30 e HLA-B*41.
- *Diabetes melito* - HLA-A*23, HLA-A*30, HLA-B*41, HLA-B*81, HLA-DRB1*1 e HLA-DRB1*3.

- *Glomerulopatias* - HLA-A*32, HLA-B*13, HLA-B*14, HLA-DRB1*4, HLA-DRB1*11 e HLA-DRB1*15.

6.6 - De acordo com o diagnóstico primário dos pacientes submetidos à diálise, sugeriram proteção contra evolução para DRCT:

- *Hipertensão* - HLA-A*3 e HLA-DRB1*4;
- *Diabetes melito* - HLA-DRB1*11;
- *Glomerulopatias* - HLA-DRB1*1 e HLA-DRB1*13.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. **Cellular and Molecular Immunology**. 5. ed. Philadelphia: Saunders, 2005.

AL-HARBI, E.M.; ABBASSI, A.J.; TAMIM, H.; AL-JENAIDI, F.; KOOHEJI, M.; KAMAL, M.; AL-MAHROOS, S.; AL-NASIR, F.; MOTALA, A.A.; ALMAWI, W.Y. Specific HLA-DRB and -DQB Alleles and Haplotypes Confer Disease Susceptibility or Resistance in Bahraini Type 1 Diabetes Patients. **Clin. Diagn. Lab. Immunol.** Washington, D.C., v. 11, n. 2, p. 292-296, March 2004.

ALVES, C.; VIEIRA, N.; MEYER, I.; OLIVEIRA-ALVES, C.; TORALLES, M. B.; OLIVEIRA, M.F. Antígenos de Histocompatibilidade humanos e dermatologia: da pesquisa para a prática clínica. **An. Bras. Dermatol.** v. 81, n. 1, p. 65-73, 2006.

ALVES, M.A.R. Diagnóstico de Doença Renal Crônica: Avaliação de Proteinúria e Sedimento Urinário. **JBN**, São Paulo, v. 26, n. 3, Supl. 1, p. 6-8, 2004.

American Diabetes Association (ADA) - Disponível em: <<http://www.diabetes.org/about-diabetes.jsp>> Acessado em 5 de fevereiro de 2008.

APANIUS, V.; PENN, D.; SLEV, P.R.; RUFF, L.R.; POTTS, W.K. The nature of selection on the major histocompatibility complex. **Crit Rev Immunol.** v. 17, n. 2, p. 179-224, 1997.

ARIBI, M.; MOULESSEHOUL, S.; BENABADJI, A.B.; KENDOUCITANI, M. HLA DR phenotypic frequencies and genetic risk of Type 1 diabetes in west region of Algeria, Tlemcen. **BMC Genet.**, London, v. 5, n. 24, August 2004.

ASSELBERGS, F.W.; DIERCKS, G.F.; HILLEGE, H.L.; VAN BOVEN, A.J.; JANSSEN, W.M.T.; VOORS, A.A.; DE ZEEUW, D.; DE JONG, P.E.; VAN GILST, W.H.; for the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators: Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminúria. **Circulation** n. 18, v. 110; p. 2809-2816, 2004.

BALASKA, A.; MOUSTAFELLOS, P.; GOURGIOTIS, S.; PISTOLAS, D.; HADJIYANNAKIS, E.; VOUGAS, V.; DRAKOPOULOS, S. Changes in health-related quality of life in Greek adult patients 1 year after successful renal transplantation. **Exp Clin Transplant.** v. 4, n. 2, p. 521-524, 2006.

BARTON, J.C.; WIENER, H.W.; ACTON, R.T.; GO, R.C. Total blood lymphocyte counts in hemochromatosis probands with HFE C282Y homozygosity: relationship to severity of iron overload and HLA-A and -B alleles and haplotypes. **BMC Blood Disord**, London, v. 5, n.5, 2005.

BASTOS, M.G. Avaliação do Estado Nutricional. **JBN**, São Paulo, v. 26, n. 3, Supl. 1, p. 42-43, 2004.

BÉRTOLO, M.B.; COSTALLAT, L.T.L.; PERSOLI, L.B.; COSTA, F.F. Alelos HLA-DRB1 e o prognóstico da artrite reumatóide em pacientes brasileiros. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 41, n. 3, p. 151-156, Maio-Junho 2001.

BODMER, W.F. The HLA system: structure and function. **J. Clin. Pathol.**, London, v. 40, p. 948-958, 1987.

BORGHANS, J.A.; BELTMAN, J.B.; DE BOER, R.J. MHC polymorphism under host-pathogen coevolution. **Immunogenetics**. v. 55, n. 11, p. 732-739, 2004.

BREGMAN, R. Prevenção da Progressão da Doença Renal Crônica. **JBN**, São Paulo, v. 26, n. 3, Supl. 1, p. 11-14, 2004.

Britannica Encyclopaedia Online, 2006. Kidney. Disponível em: <<http://www.britannica.com/ebc/art-99764>>. Acessado em 25 de março de 2008.

Britannica Encyclopaedia Online, 2006. Kidney: blood circulation. Disponível em: <<http://www.britannica.com/ebc/art-99765>>. Acessado em 25 de março de 2008.

Britannica Encyclopaedia Online, 2007. Kidney: renal corpuscle. Disponível em: <<http://www.britannica.com/eb/art-107139>>. Acessado em 25 de março de 2008.

BURGNER, D.; JAMIESON, S.E.; BLACKWELL, J.M. Genetic susceptibility to infectious diseases: big is beautiful (and will bigger be even better?), **Lancet Infect Dis**. v. 6, n. 10, p. 653-663, 2006.

CANZIANI, M.E.F. Doenças Cardiovasculares na Doença Renal Crônica. **JBN**, São Paulo, v. 26, n. 3, Supl. 1, p. 20-21, 2004.

CARVALHO-SILVA, D.R.; SANTOS, F.R.; ROCHA, J.; PENA, S.D. The phylogeography of Brazilian Y-chromosome lineages. **Am J Hum Genet.** v. 68, n. 1, p. 281-286, 2001.

CENDOROGLO, M.; SARDENBERG, C.; SUASSUNA, P. Insuficiência Renal Crônica: etiologia, diagnóstico e tratamento. In: SCHOR, N.; SROUGI, M. **Nefrologia Urologia Clínica.** São Paulo: Sarvier, 1998, p. 29-33.

CHINOY, H.; SALWAY, F.; FERTIG, N.; SHEPHARD, N.; TAIT, B.D.; THOMSON, W.; ISENBERG, D.A.; ODDIS, C.V.; SILMAN, A.J.; OLLIER, W.E.R.; COOPER, R.G.; UK ADULT ONSET MYOSITIS IMMUNOGENETIC COLLABORATION (AOMIC). In adult onset myositis, the presence of interstitial lung disease and myositis specific/associated antibodies are governed by HLA class II haplotype, rather than by myositis subtype. **Arthritis Res Ther**, London, v. 8, n. 1, p. R13, December 2005.

CHISTIAKOV, D.A. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. **J. Autoimmune Dis.**, v. 2, n. 1, p. 1, March 2005.

CHOBANIAN, A.V.; BAKRIS, G.L.; BLACK, H.R.; CUSHMAN, W.C.; GREEN, L.A.; IZZO, J.L.; JONES, D.W.; MATERSON, B.J.; OPARIL, S.; WRIGHT, J.T.; ROCCELLA, E.J.; AND THE NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM COORDINATING COMMITTEE. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension.** v. 42, n. 6, p. 1206-1252, 2003.

CHOO, S.Y. The HLA system genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. **Yonsei Medical Journal.**, v. 48, n. 1, p. 11-23, 2007.

CLAYTON, J.; GEE, H. Major histocompatibility complex. The evolutionary angle. **Nature.** v. 365, n. 6442, p. 111-112, 1993.

COCKCROFT, D.W.; GAULT, M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron**, v. 16, n. 1, p. 31-41, 1976.

COLLINS, A.J., FOLEY, R., HERZOG, C., CHAVERS, B., GILBERTSON, D., ISHANI, A., KASISKE, B., LIU, J., MAU, L., MCBEAN, M., MURRAY, A., ST. PETER, W., XUE, J., FAN, Q., GUO, H., LI, Q., LI, S., LI, S., PENG, Y., QIU, Y., ROBERTS, T., SKEANS, M., SNYDER, J., SOLID, C., WANG, C., WEINHANDL, E., ZAUN, D., ZHANG, R.,

ARKO, C., CHEN, S., DALLESKA, F., DANIELS, F., DUNNING, S., EBBEN, J., FRAZIER, E., HANZLIK, C., JOHNSON, R., SHEETS, D., WANG, X., FORREST, B., CONSTANTINI, E., EVERSON, S., EGGERS, P., AGODOA, L. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 Annual Data Report. **Am J Kidney Dis.** v. 51, n. 1, suppl. 1, p. S1-S320, 2008.

CORDOVADO, S.K.; ZHAO, Y.; WARRAM, J.H. Nephropathy in type 1 diabetes is diminished in carriers of HLA-DRB1*04: the genetics of kidneys in diabetes (GoKinD) study. **Diabetes.** 2008; 57 (2): 518-22.

CORESH, J.; ASTOR, B.C.; GREENE, T.; EKNOYAN, G.; LEVEY, A.S. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Am. J. Kidney Dis.** v. 41, p. 1-12, 2003.

COSENTINO, F.; CHAFF, C.; PIEDMONTE, M. Risk factors influencing survival in ICU acute renal failure. **Nephrol Dial Transplant**, v. 9, p. 179-182, 1994.

COSTA, M.C.; YU, L. Insuficiência Renal Aguda. **Ars Curandi**, v. 30, n. 2, p. 115-121, 1997.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL (DCCT) RESEARCH GROUP. Effect of intensive therapy on the development and progression of nephropathy in the DCCT. **Kidney Int** v. 47, p. 1703-1720, 1995.

DONADI, E.A. Como entender a nomenclatura e os mecanismos de associação entre os antígenos e os alelos de histocompatibilidade com as doenças. **Medicina, Ribeirão Preto.** v. 33, p. 7-18, 2000.

DONADI, E.A.; MAURICIO-DA-SILVA, L.; PAULA-SANTOS, C.M.; SILVEIRA, R.D.; DEGHAIDE, N.H.S.; FERRAZ, A.S.; VOLTARELLI, J.C. Frequência dos antígenos de histocompatibilidade na população normal da região nordeste do Estado de São Paulo Brasil. **Medicina, Ribeirão Preto.** v. 33, p. 19-26, 2000.

EL NAHAS, M. The global challenge of chronic kidney disease. **Kidney Int.** v. 68, n. 6, p. 2918-29, 2005.

ELIAS, R.M. Distúrbios do sistema nervoso central e periférico. **JBN**, São Paulo, v. 26, n. 3, Supl. 1, p. 40-41, 2004.

EMERY, L.M.; BABU, S.; BUGAWAN, T.L.; NORRIS, J.M.; ERLICH, H.A.; EISENBARTH, G.S.; REWERS, M. Newborn HLA-DR,DQ genotype screening: age- and ethnicity-specific type 1 diabetes risk estimates. **Pediatr. Diabetes**. v. 6, n. 3, p. 136-144, September 2005.

FERNANDES, A.P.M.; LOUZADA-JUNIOR, P.; DONADI, E.A. HLA-DRB1, DQB1 and DQA1 allele profile in Brazilian patients presenting with type 1 diabetes mellitus. **Ann NY Acad Sci**, v. 958, p. 305-8, 2002.

GANSEVOORT, R.T., VAN DER HEIJ, B., STEGEMAN, C.A., DE CHARRO, F.T., NIEUWENHUIZEN, M.G., DE ZEEUW, D., DE JONG, P.E. Trends in the incidence of treated end-stage renal failure in the Netherlands: hope for the future? **Kidney Int Suppl**. v. 92, p.S7-S10, 2004.

GERLACH, J.A. Human Lymphocyte Antigen Molecular Typing – How to Identify the 1250+ Alleles Out There. **Arch Pathol Lab Med**. v. 126, p. 281-284, 2002.

GO, A.S.; CHERTOW, G.M.; FAN, D.; MCCULLOCH, C.E.; HSU, C.Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. **New Engl J Med** n. 13, v. 351, p. 1296-1305, 2004.

GOLDEN, B.; LEVIN, L.; BAN, Y.; CONCEPCION, E.; GREENBERG, D.A.; TOMER, Y. Genetic Analysis of Families With Autoimmune Diabetes and Thyroiditis: Evidence for Common and Unique Genes. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 90, n. 8, p. 4904-4911, August 2005.

GORDON, E.J.; PROHASKA, T.; SIMINOFF, L.A.; MINICH, P.J.; SEHGAL, A.R. Needed: tailored exercise regimens for kidney transplant recipients. **Am J Kidney Dis**. v. 45, n. 4, p. 769-74, 2005.

GROSS, J.L.; SILVEIRO, S.P.; CANANI, L.H.; DE AZEVEDO, M.J. Nefropatia diabética. In: _____RIELLA, M.C. **Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2003, p. 597-608.

GUYTON, A.C., HALL J.E. Os Líquidos Corpóreos e os Rins. In: _____ **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. São Paulo: Elsevier, 2006, p. 290-415.

HALLAN, S.I., CORESH, J., ASTOR, B.C., ASBERG, A., POWE, N.R., ROMUNDSTAD, S., HALLAN, H.A., LYDERSEN, S., HOLMEN, J. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. **J Am Soc Nephrol**. v. 17, n. 8, p. 2275-2284, 2006.

IBSEN, H.; WACHTELL, K.; OLSEN, M.H.; BORCH-JOHNSSEN, K.; MOGENSEN, C.E.; DAHLÖF, B.; Albuminúria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. **Kidney Int Suppl** n. 92; p. S56-S58, 2004.

JANEWAY, C.A.; TRAVERS, P.; WALPORT, M.; SHLOMCHIK, M. Apresentação de antígenos para linfócitos T. In: **Imunobiologia**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002. p. 177-206

JONES, C.A.; MCQUILLAN, G.M.; KUSEK, J.W.; EBERHARDT, M.S.; HERMAN, W.H.; CORESH, J.; SALIVE, M.; JONES, C.P.; AGODOA, L.Y. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. **Am J Kidney Dis**, v. 32, n. 6, p. 992-999, December 1998. Erratum in: **Am J Kidney Dis**, v. 35, n. 1, p. 178, January 2000.

JÖNSEN, A.; BENGTSSON, A.A.; STURFELT, G.; TRUEDSSON, L. Analysis of HLA DR, HLA DQ, C4A, FcγRIIa, FcγRIIIa, MBL, and IL-1Ra allelic variants in Caucasian systemic lupus erythematosus patients suggests an effect of the combined FcγRIIa R/R and IL-1Ra 2/2 genotypes on disease susceptibility. **Arthritis Res. Ther.**, v. 6, n. 6, p. R557-R562, September 2004.

K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. **Am J Kidney Dis**. v. 39, Suppl 2, p. S1-246, 2002.

KAPLAN, B.; MEIER-KRIESCHE, H.U. Renal transplantation: a half century of success and the long road ahead. **J Am Soc Nephrol**. v. 15, n. 12, p. 3270-3271, 2004.

KIM, C.Y.; QUARSTEN, H.; BERGSENG, E.; KHOSLA, C.; SOLLID, L.M. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 101, n. 12, p. 4175-4179, March 2004.

KIMMEL, P.L. Psychosocial factors in dialysis patients. **Kidney Int.** n. 4, v. 59, p. 1599-1613, 2001.

KLEIN, J.; SATO, A. The HLA System – First of Two Parts. **New Engl J Med** n. 10, v. 343, p. 702-709, 2000.

LIPHAUS, B.L.; GOLDBERG, A.C.; KISS, M.A.B.; SILVA, C.A.A. Analysis of Human Leukocyte Antigens of Class II-DR in Brazilian Children and Adolescents with Systemic Lupus Erythematosus. **Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo**, São Paulo, v. 57, n. 6, p. 277-282, November-December 2002.

LOPES, S. G. B. C. **Bio 2**. 1. ed. São Paulo: Editora Saraiva, 2002.

LOUZADA-JUNIOR, P.; HANSEN, J.A.; SMITH, A.G.; DONADI, E.A. HLA-DRB1 and -DQB1 alleles in the Brazilian population of the northeastern region of the state of São Paulo. **Tissue Antigens** v. 57, p. 158–162, 2001

MANN, J.F.E.; GERSTEIN, H.C.; POGUE, J., BOSCH, J.; YUSUF, S.; Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. **Ann Intern Med** n. 8, v. 134, p. 629-636, 2006.

MARQUES, S.B.D.; VOLPINI, W.; CAILLAT-ZUCMAN, S.; LIEBER, S.R.; PAVIN, E.J.; PERSOLI, L.B. Distribution of HLA-DRB1 alleles in a mixed population with insulin-dependent diabetes mellitus from the Southeast of Brazil. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 31, n. 3, p. 365-368, 1998.

MARTINS, M.R.I.; CESARINO, C.B. Quality of life in chronic kidney failure patients receiving hemodialysis treatment. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 13, n. 5, p. 670-676, 2005.

METNITZ, P.G.; KRENN, C.G.; STELTZER, H.; LANG, T.; PLODER, J.; LENZ, K.; LE GALL, J.R.; DRUML, W. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. **Crit Care Med**, v. 30, p. 2051-2058, 2002.

MICHOU, L.; CROISEAU, P.; PETIT-TEIXEIRA, E.; DU MONTCEL, S.T.; LEMAIRE, I.; PIERLOT, C.; OSORIO, J.; FRIGUI, W.; LASBLEIZ, S.; QUILLET, P.; BARDIN, T.; PRUM, B.; CLERGET-DARPOUX, F.; CORNÉLIS, F.; EUROPEAN CONSORTIUM ON

RHEUMATOID ARTHRITIS FAMILIES. Validation of the reshaped shared epitope HLA-DRB1 classification in rheumatoid arthritis. **Arthritis Res. Ther.**, London, v. 8, n. 3, p. R79, 2006.

MIDDLETON, D.; WILLIAMS, F.; MEENAGH, A.; DAAR, A.S.; GORODEZKY, C.; HAMMOND, M.; NASCIMENTO, E.; BRICENO, I.; PEREZ, M.P. Analysis of the Distribution of HLA-A Alleles in Populations from Five Continents. **Human Immunology**. v. 61, p. 1048-1052, 2000.

MONTE, S.J.H.; MOITA NETO, J.M.; RAMPIM, G.F.; SHULZHENKO, N.; MORGUN, A.; GERBASE-DE LIMA, M. Polimorfismo do Sistema HLA em uma amostra de mestiços da população de Teresina, Piauí. **Rev Assoc Med Bras**. v. 50, n. 4, p. 422-426, 2004.

NIGAM, P.; DELLALIBERA, E.; MAURI'CIO-DA-SILVA, L.; DONADI, E.A.; SILVA, R.S. Polymorphism of HLA class I genes in the Brazilian population from the Northeastern State of Pernambuco corroborates anthropological evidence of its origin. **Tissue Antigens**. v. 64, p. 204-209, 2004.

OKSENBERG, J.; BARCELLOS, L.; CREE, B.; BARANZINI, S.; BUGAWAN, T.; KHAN, O.; LINCOLN, R.; SWERDLIN, A.; MIGNOT, E.; LIN, L.; GOODIN, D.; ERLICH, H.; SCHMIDT, S.; THOMSON, G.; REICH, D.; PERICAK-VANCE, M.; HAINES, J.; HAUSER, S. Mapping Multiple Sclerosis Susceptibility to the HLA-DR Locus in African Americans. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 74, n. 1, p. 160-167, January 2004.

OLIVEIRA, M.B. Recomendações para Diminuir o Risco de Agudização da DRC. **JBN**, São Paulo, v. 26, n. 3, Supl. 1, p. 9-10, 2004.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS) - WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - Disponível em: < <http://www.who.int/diabetes/en/>> Acessado em 5 de fevereiro de 2008.

PACHO, A.; MANCEBO, E.; DEL REY, M.J.; CASTRO, M.J.; OLIVER, D.; GARCÍA-BERCIANO, M.; GONZÁLEZ, L.; MORALES, P. HLA haplotypes associated with hemochromatosis mutations in the Spanish population. **BMC Med. Genet.**, v. 5, n. 25, p. 2004.

PARHAM, P. HLA, anthropology, and transplantation. **Transplant Proc.** v. 25, n. 1, p. 159-161, 1993.

PARMAR, M.S. Chronic renal disease. **BJM.** v. 325, n. 7355, p. 85-90, 2002.

PECOITS-FILHO, R. Diagnóstico de Doença Renal Crônica: Avaliação da Função Renal. **JBN**, São Paulo, v. 26, n. 3, Supl. 1, p. 4-5, 2004.

PEIXOTO, M.J.; GONZALES, T.; SPINOLA, H.; COUTO, A.R., GANTES MORA, M.; BREHM, A.; SANTOS, M.R.; GARRETT, F.; BRUGES ARMAS, J. Polimorfismo do alelo HLA-27 no desenvolvimento das espondilartropatias. **Acta Méd. Port.**, v. 18, p. 283-294, 2005.

PEREIRA, E.R.S.; PASCOAL, I.F.; MION-JR, D. Hipertensão Arterial e Doença Renal Parenquimatosa. In: _____RIELLA, M.C. **Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrolíticos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p. 267-293.

POWIS, S.H.; GERAGHTY, D.E. What is the MHC? **Immunol Today.** v. 16, n. 10, p. 466-468, 1995.

Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) – Órgão Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO, ano XIII, n. 1, janeiro/junho 2007.

RIELLA, M.C.; PACHALY, M.A.; ZUNINO, D. Avaliação Clínica e Laboratorial da Função Renal. In: _____RIELLA, M.C. **Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrolíticos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p. 267-293.

RIELLA, M.C.; PECOITS-FILHO R. Insuficiência Renal Crônica: Fisiopatologia da Uremia. In: _____RIELLA, M.C. **Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrolíticos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p. 661-690.

RILEY, E.; OLERUP, O. HLA polymorphisms and evolution. **Immunol Today.** v. 13, n. 9, p. 333-335, 1992.

ROMÃO-JR, J.E. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação **JBN**, São Paulo, v. 26, n. 3, Supl. 1, p. 1-3, 2004.

RUIZ, T.M.; DA COSTA, S.M.C.M.; RIBAS, F.; LUZ, P.R.; LIMA, S.S.; DA GRAÇA BICALHO, M. Human Leukocyte Antigen Allelic Groups and Haplotypes in a Brazilian Sample of Volunteer Donors for Bone Marrow Transplant in Curitiba, Paraná, Brazil. **Transplant Proc.** v. 37, p. 2293-2296, 2005.

SAYEGH, M.H.; CARPENTER, C.B. Transplantation 50 years later - progress, challenges, and promises. **N Engl J Med.** v. 351, n. 26, p. 2761-2766, 2004.

SCHOOLWERTH, A.C.; ENGELGAU, M.M.; HOSTETTER, T.H.; RUFO, K.H.; CHIANCHIANO, D.; MCCLELLAN, W.M.; WARNOCK, D.G.; VINICOR, F. Chronic Kidney Disease: A Public Health Problem That Needs a Public Health Action Plan. *Prev Chronic Dis* [serial online] 2006 Apr [date cited]. Available from: URL: http://www.cdc.gov/pcd/issues/2006/apr/05_0105.htm.

SESSO, R.; LO LEI PES, A.A.; THOMÉ, F.S. Resultados do Censo de Diálise da SBN, 2007. **J Bras Nefrol.** v. 29, n.4, p. 197-202, 2007.

SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE - Disponível em: < <http://dtr2001.saude.gov.br/transplantes> > Acessado em 5 de fevereiro de 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO (SBH) – Disponível em: < <http://www.sbh.org.br/novo/arquivos/imprensa/16.doc> > Acessado em 5 de fevereiro de 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (SBN) - Censo/2007 - Disponível em: <http://www.sbn.org.br/Censo/2007/censo_SBN_2007.ppt>. Acessado em 5 de março de 2008.

SOLOMON, S.D.; RICE, M.M.; JABLONSKI, K.A.; JOSE, J.; DOMANSKI, M.; SABATINE, M.; GERSH, B.J.; ROULEAU, J.; PFEFFER, M.A.; BRAUNWALD, E. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. **Circulation** n. 114; v. 1; p. 26-31, 2006.

SOMMER, S. The importance of immune gene variability (MHC) in evolutionary ecology and conservation. **Frontiers in Zoology.** v. 2, n. 16, 2005. Disponível em: <<http://www.frontiersinzoology.com/content/2/1/16>> Acessado em 25 de março de 2008.

SOUSA JÚNIOR, J.X.; MONTE NETO, J.T.; CASTRO, J.A.F.; ANDRADE, H.M.; MONTE, S.J.H. Associação dos antígenos leucocitários humanos com a ausência de resposta humoral à vacina da hepatite B em pacientes renais crônicos hemodialisados. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 37, n. 1, p. 15-17, 2004.

SVEJGAARD, A.; PLATZ, P.; RYDER, L.P.; NIELSEN, L.S.; THOMSEN, M. HLA and disease associations-a survey. **Transplant Rev.** v. 22, n. 3, p. 43, 1975.

THADHANI, R.; PASCUAL, M.; BONVENTRE, J.V. Acute renal failure. **N Engl J Med**, v. 334, n. 22, p. 1448-1460, 1996.

TONG, J.C.; BRAMSON, J.; KANDUC, D.; CHOW, S.; SINHA, A.A.; RANGANATHAN, S. Modeling the bound conformation of Pemphigus Vulgaris-associated peptides to MHC Class II DR and DQ Alleles. **Immunome Research**, v. 2, n. 1, January 2006.

TURESSON, C.; SCHAID, D.J.; WEYAND, C.M.; JACOBSSON, L.T.; GORONZY, J.J.; PETERSSON, I.F.; STURFELT, G.; NYHÄLL-WÄHLIN, B.M.; TRUEDSSON, L.; DECHANT, S.A.; MATTESON, E.L. The impact of HLA-DRB1 genes on extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. **Arthritis Res. Ther.**, v. 7, n. 6, p. R1386-R1393, October 2005

UHLIG, K., MACLEOD, A., CRAIG, J., LAU, J., LEVEY, A.S., LEVIN, A., MOIST, L., STEINBERG, E., WALKER, R., WANNER, C., LAMEIRE, N., EKNOYAN, G. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). **Kidney Int.** v. 70, n. 12, p. 2058-65, 2006.

UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. **BMJ.** v. 317, p. 703-713, 1998.

UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM (USRDS) – **Annual Data Report atlas**, 2007. Disponível em: <http://www.usrds.org/atlas/htm> [acesso em 14 março 2008].

URCELAY, E.; SANTIAGO, J.L.; DE LA CALLE, H.; MARTÍNEZ, A.; MÉNDEZ, J.; IBARRA, J.M.; MALUENDA, C.; FERNÁNDEZ-ARQUERO, M.; DE LA CONCHA, E.G.

Type 1 Diabetes in the Spanish Population: additional factors to Class II HLA-DR3 and -DR4. **BMC Genomics**, London, v. 6, n. 56, April 2005.

V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Rev Hipertensão** v. 9, n. 4, p. 121-156, 2006.

VOLPINI, W.M.; TESTA, G.V.; MARQUES S.B. Family-based association of HLA class II alleles and haplotypes with type I diabetes in Brazilians reveals some characteristics of a highly diversified population. **Hum Immunol.** v. 62, n. 11, p. 1226-1233, 2001.

WEINER, D.E.; TABATABAI, S.; TIGHIOUART, H., ELSAYED, E.; BANSAL, N.; GRIFFITH, J.; DEEB N. SALEM, D.N.; ANDREW S. LEVEY, A.S.; SARNAK, M.J. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease. **Am J Kidney Dis** n. 3, v. 48, p. 392-401, 2006.

WILD, S.; ROGLIC, G.; GREEN, A.; SICREE, R.; KING, H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care** v. 27, n. 5, p. 1047-1053, 2004

WILLIAMS, F.; MEENAGH, A.; DARKE, C.; ACOSTA, A.; DAAR, A.S.; GORODEZKY, C.; HAMMOND, M.; NASCIMENTO, E.; MIDDLETON, D. Analysis of the Distribution of HLA-B Alleles in Populations from Five Continents. **Human Immunology.** v. 62, p. 645-650, 2001.

WILLIAMS, P.L.; WARWICK, R.; DYSON, M; BANNISTER, L.H. Esplancnologia: Os órgãos urinários. In: _____ **Gray Anatomia**. 37. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. p. 1316-1326.

WOLFE, R.A.; ASHBY, V.B.; MILFORD, E.L.; OJO, A.O.; ETTENGER, R.E.; AGODOA, L.Y.; HELD, P.J.; PORT, F.K. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. **N Engl J Med.** v. 341, n. 23, p. 1725-1730, 1999.

YAP, H.K. Chronic Kidney Disease: The ABC of Nephrology. **Ann Acad Med.** v. 36, n. 3, p. 161-164, 2007

YU, L.; BURDMANN, E.; SEGURO, A.C.; HELOU, C.M.B.; ZATZ, R. Insuficiência Renal Crônica. In: _____ **Fisiopatologia Renal**. 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2002, v. 2, p. 261-282.

YUYUN, M.F.; ADLER, A.I.; WAREHAM, N.J. What is the evidence that microalbuminuria is a predictor of cardiovascular disease events? **Curr Opin in Nephrol Hypertension** n. 3, v. 14, p. 271-276, 2006.

ZATZ, R. Insuficiência Renal Aguda In: _____ **Fisiopatologia Renal**. 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2002, v. 2, p. 283-297.