

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA

Hong Si Nga

**Estudo de Coorte Brasileira de Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica
em Transplante Renal**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de
Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador : Prof. Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade

Botucatu

2021

Hong Si Nga

Estudo de Coorte Brasileira de Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica
em Transplante Renal

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia
em Clínica Médica

Orientado: Prof.Dr.Luís Gustavo Modelli de Andrade

Botucatu
2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Nga, Hong Si.

Estudo de coorte brasileira de síndrome hemolítico urêmica atípica em transplante renal / Hong Si Nga. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Luis Gustavo Modelli de Andrade
Capes: 40101134

1. Transplante de rins. 2. Síndrome hemolítico-urêmica atípica. 3. Angiopatas diabéticas. 4. Estudos de coortes. 5. Anticorpos monoclonais.

Palavras-chave: Eculizumabe; Microangiopatia; Síndrome hemolítico urêmica atípica; Transplante renal.

***"(...) Cause love's such an old fashioned word
And love dares you to care for the people on the edge of the night
And love dares you to change our way of
Caring about ourselves (...)"***

David Bowie e Queen.

Sumário

TOMO I	
1. Introdução	1
1.1. Fisiopatologia	1-2
1.2. Diagnóstico	3-4
1.3. Tratamento.....	4-6
1.4. SHUa e transplante renal.....	6-9
2. Objetivos	10
2.1. Objetivo primário.....	10
2.2. Objetivos secundários.....	10
3. Materias e Métodos	11
3.1 População.....	11
3.2 Definições.....	11-14
3.3 Variáveis preditoras.....	15
3.4 Grupos.....	15-16
3.5 Desfechos.....	16
3.6 Análise Estatística.....	16
4. Resultados	17-29
5. Discussão	30-33
6. Limitações do estudo	34
7. Conclusões	34
8. Referências Bibliográficas	35-41
9. Anexos	42
9.1. Parecer do CEP.....	43-44
9.2. Carta aos centros de transplantes.....	45
9.3. Termo de participação em pesquisa clínica.....	46
9.4. Formulário de coleta de dados.....	47-49
9.5. Análise de resíduos da regressão de Cox	50
9.6. Tabela com variantes genéticas	51-53

TOMO II

Artigo Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: analysis of the Brazilian Atypical Hemolytic Uremic Syndrome cohort submetido a revista Journal of Nephrology em processo de revisão (2021).....

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e meu irmão por sermos uma família. Obrigada pela disponibilidade e segurança que só uma família consegue dar.

A minha filha Catarina: "Você é o amor da minha vida. Tudo que tenho e tudo que sou, é seu. Para sempre."

Ao meu marido Lucas, por sempre demonstrar compaixão ao próximo e paixão pelo que faz. Amo você.

Ao Sir. Ted, por não desistir de mim.

A querida Lilly, por me mostrar o que é lealdade. Saudade imensa.

Ao meu orientador Prof. Dr. Luis Gustavo Modelli de Andrade, pelo cientificismo, por ser prático e resolutivo. Por comandar e fazer crescer nosso serviço de Transplante Renal de Botucatu.

A Profa. Dra. Maria Fernanda de Carvalho (*in memoriam*), pelo suspiro inicial.

A toda espetacular equipe de transplante renal de Botucatu, que faz essa engenhoca funcionar todo dia. Um agradecimento especial à família do ambulatório de transplantes: Maria, Thayna, Marcelle, Daiane, Jéssica Tatu! As incomparáveis enfermeiras Ariane e Luciana, eu não sei o que seria de nós sem vocês! As companheiras de trabalho Mariana Moraes Contti e Mariana Farina Valiatti por trazer leveza ao dia a dia.

Aos pacientes pela confiança depositada em nós.

Lista de Figuras:

Figura 1. Fluxograma do estudo	18
Figura 2. Resultados das análises genéticas nos casos que realizaram o teste genético (n=19) nos pacientes com diagnóstico de SHUa no transplante renal	22
Figura 3. Incidência cumulativa da perda do enxerto por microangiopatia trombótica ao longo do tempo de exposição (dias)	25
Figura 4. Uso de eculizumabe e risco de perda do enxerto por microangiopatia trombótica em análise por regressão de Cox	26
Figura 5. Incidência cumulativa do óbito ao longo do tempo de exposição (dias)	27
Figura 6. Desfecho clínico estratificado pelo uso do eculizumabe e pelo ano de diagnóstico	28
Figura 7. Incidência cumulativa da perda do enxerto por microangiopatia trombótica ao longo do tempo de exposição (dias) estratificado pelo tempo de início do eculizumabe após diagnóstico	29

Lista de Tabelas:

Tabela 1. Regime de tratamento com eculizumabe	6
Tabela 2. Mutações relacionadas a forma hereditária de SHUa	7
Tabela 3. Passos para o diagnóstico de SHUa na coorte	12
Tabela 4. Dados demográficos e características gerais dos pacientes com diagnóstico de SHUa no transplante renal	19-20
Tabela 5. Dados de tratamento e desfecho dos pacientes com diagnóstico de SHUa no transplante renal	20
Tabela 6. Pesquisa de variantes genéticas nos pacientes com diagnóstico de SHUa no transplante renal	21
Tabela 7. Comparação dos dados demográficos e características gerais de acordo com tratamento (sem uso de eculizumabe, eculizumabe profilático, eculizumabe tratamento)	23-24
Tabela 8. Uso de eculizumabe e risco de perda do enxerto por microangiopatia trombótica (análise de Cox)	26

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E DEFINIÇÕES

ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
ADAMST13	<i>A desintegrin and metalloprotease with trombospodin-1 like domains</i>
anti-CFH	Anticorpo contra fator H
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
C3	Proteína C3 do complemento
C3a	Fração C3a de C3
C3b	Fração C3b de C3
C5	Proteína C5 do complemento
C5b9	Complexo proteico de C5b9 ou complexo de ataque a membrana
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CD141	Proteína CD141
CD46	Proteína CD46
CFB	Cofator B
CFH	Fator H
CFHR1	Proteína relacionada ao Fator H-1
CFHR2	Proteína relacionada ao Fator H-2
CFHR3	Proteína relacionada ao Fator H-3
CFHR4	Proteína relacionada ao Fator H-4
CFHR5	Proteína relacionada ao Fator H-5
CFI	Fator I
DGF	Necessidade de tratamento dialítico na primeira semana após o transplante, exceto uma sessão por hipercalemia ¹
DGKE	Diacylglicerol quinase épsilon

EHEC	Escherichia coli Enterohemorrágicas
DHL	Desidrogenase láctica
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
INF-2	Formina invertina 2
Hib	Vacina contra Haemophilus Influenza
HR	<i>Hazard ratio</i> (Risco relativo)
IC	Intervalo de Confiança
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
MAT	Microangiopatia trombótica
MCP	Proteína cofator de membrana
MFI	<i>Mean Flourescence Intensity</i>
MM	Número de incompatibilidades do potencial receptor em relação ao doador, ou seja, antígenos presentes no doador e ausentes no receptor, considerando-se os antígenos dos locos HLA-A, B e DR ¹
NCT	<i>National Clinical Trial</i>
PIGA	Âncora de fosfatidilinositol glicano
PRA	é realizado para investigar a presença de anticorpos anti-HLA no soro (as moléculas HLA são aloantígenos que diferem entre indivíduos da mesma espécie) ¹
PTT	Púrpura Trombocitopênica Trombótica
SHUa	Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica
STEC-SHU	Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica associada à Escherichia coli produtora de Shigatoxina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TIF	Período que corresponde da perfusão do enxerto até o desclameamento da anastomose no receptor ²
THBD	Trombomodulina

Resumo

Introdução: a Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica (SHUa) é uma doença ultrarrara que apresenta recidiva frequente no transplante renal. O uso de bloqueadores do complemento modificou a história natural da SHUa.

Objetivos: Avaliar a evolução da SHUa após o transplante renal estratificado pelo uso do inibidor específico do complemento (eculizumabe).

Métodos: Foi realizado contato com os 81 centros ativos de transplante do Brasil através de um convite da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Foram incluídos todos os pacientes transplantados renais com diagnóstico de SHUa no período de 01/01/2007 a 31/12/2019. O seguimento foi mantido até dezembro de 2020. Os pacientes foram estratificados em três grupos: sem uso de eculizumabe, eculizumabe para tratamento e eculizumabe em profilaxia.

Resultados: Do total de 45 casos, 7 foram excluídos, resultando em 38 casos de SHUa. A mediana de idade foi de 30 (24-40) anos, com predomínio do sexo feminino (63% dos casos). A utilização de eculizumabe ocorreu na maioria dos casos (45% em tratamento e 26% em profilaxia). A perda do enxerto por microangiopatia trombótica (MAT) ocorreu em 32% dos casos e 17% evoluíram para óbito. Ao dividirmos os pacientes em subgrupos foi observado que o grupo que não fez tratamento com eculizumabe evoluiu com perda do enxerto atribuída a MAT em 91% dos casos, em contraponto, o grupo que foi submetido a tratamento com bloqueador do complemento teve menor perda do enxerto respectivamente no grupo profilático e no tratamento de 10% e 5.9%, $p < 0.001$. O risco de perda do enxerto por MAT no grupo profilático foi 0.07 [0.01-0.55], $p = 0.012$ e no grupo eculizumabe foi de 0.04 [0.00 – 0.28], $p = 0.002$, foram menores comparado ao grupo sem uso de eculizumabe.

Conclusão: A perda do enxerto por MAT na ausência do eculizumabe foi elevada nessa coorte. Reforça a necessidade do seu uso em pacientes transplantados renais com diagnóstico de SHUa tanto para o uso profilático quanto terapêutico. Houve uma tendência a melhores resultados para o uso profilático da droga resultando em melhor sobrevida do paciente. São necessários estudos de custo efetividade e de descontinuidade para avaliar o impacto financeiro da utilização do eculizumabe no transplante renal especialmente em países de baixa a média renda.

Palavras-Chave: Microangiopatia; Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica; Transplante Renal; Eculizumabe

Abstract

Introduction: Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) is an ultra-rare disease that presents frequent recurrence in kidney transplantation. The use of complement blockers changed the natural history of aHUS.

Objectives: To evaluate the evolution of aHUS after kidney transplantation stratified by the use of the specific complement inhibitor (eculizumab).

Methods: Contact was made with the 81 transplant centers in Brazil through an invitation from the Brazilian Organ Transplant Association (ABTO). All kidney transplant patients diagnosed with aHUS in the period from 01/01/2007 to 31/12/2019 were included. The follow-up was continued until december 2020. Patients were stratified into three groups: no use of eculizumab, eculizumab for treatment and eculizumab for prophylaxis.

Results: A total of 45 cases were analyzed, 7 were excluded, resulting in 38 cases of aHUS. The median age was 30 (24-40) years, with a predominance of females (63% cases). The use of eculizumab occurred in most cases (45% in treatment and 26% in prophylaxis). The graft loss due to thrombotic microangiopathy (TMA) occurred in 32% of the cases and 17% died. When divided into subgroups, it was observed that the group that did not undergo treatment with eculizumab evolved with graft loss to TMA in 91% of cases, in contrast, the group which underwent treatment with complement blocker had less graft loss, respectively in the prophylactic and in the treatment group of 10% and 5.9%, $p < 0.001$. The risk of TMA graft loss in the prophylactic group was 0.07 [0.01-0.55], $p = 0.012$ and in the eculizumab group it was 0.04 [0.00 – 0.28], $p = 0.002$, were lower compared to the group without the use of eculizumab.

Conclusion: TMA graft loss in the absence of eculizumab was high in this cohort. It reinforces the need for its use in kidney transplant patients diagnosed with aHUS for both prophylactic and therapeutic use. There was a tendency to better results for the prophylactic use of the drug resulting in better patient survival. Cost-effectiveness and discontinuity studies are needed to assess the financial impact of the use of eculizumab in kidney transplantation, especially in low to medium- income countries.

**Key words: Microangiopathy; Atypical Hemolytic Uremic Syndrome; kidney Transplantation;
Eculizumab**

Introdução

A síndrome hemolítico urêmica atípica (SHUa) é uma doença ultrarrara com uma incidência aproximada de 0,5 casos por milhão de habitantes por ano, sendo que em mais da metade destes pacientes pode ser encontrada uma anormalidade intrínseca ou adquirida da cascata de complemento.³

A síndrome hemolítico urêmica atípica é caracterizada por hemólise microangiopática, com fragmentação da série vermelha do sangue e presença de esquizócitos no sangue periférico, baixos níveis de haptoglobina, elevação de desidrogenase láctica (DHL) e declínio nos níveis basais de hemoglobina e plaquetas.⁴ Essas alterações laboratoriais são acompanhadas de envolvimento de pelo menos um órgão, sendo os sítios principais os rins, sistema nervoso central (SNC) e trato gastrointestinal (TGI).⁴

Sua primeira descrição foi realizada por Gasser⁵ em 1955 quando o diagnóstico de SHUa ainda era agrupado junto com todas as outras microangiopatias trombóticas (MATs), não havendo distinção entre Púrpura Trombótica Trombocitopênica (PTT) e SHU típica causada por E.coli produtora de Shiga-toxina, conhecida atualmente como STEC-SHU.

Fisiopatologia

A fisiopatologia consiste em lesões das células endoteliais da microvasculatura, com diversos gatilhos que desencadeiam o processo. O fenômeno da MAT é consequência da desregulação da via alternativa do complemento. Contribuem para isso fatores genéticos, como produção de auto-anticorpos e mutações nas proteínas do sistema complemento em aproximadamente 60% dos casos.⁶

O sistema complemento compõe a imunidade inata do organismo e é essencial para a defesa contra infecções através da formação de imunocomplexos e anticorpos, encarregando-se também da eliminação de restos apoptóticos. Este sistema é composto por três vias: clássica, alternativa e da lecitina.⁷ A ativação de qualquer uma dessas vias leva a formação de complexos multiproteicos com atividade da C3- convertase sobre a proteína C3, gerando C3b. Esta por sua vez, pode ligar-se covalentemente nas superfícies que ativam complemento, facilitando sua fagocitose por polimorfonucleares e macrófagos, ativando C5, que conduz a formação do complexo de ataque a membrana e lise celular.^{6,7,8}

O C3b é apenas um dos componentes da C3-convertase da via alternativa e sua produção amplifica de maneira significativa a ativação do complemento, promovendo a formação adicional de C3-convertase. Para evitar que a ativação do complemento cause danos aos próprios tecidos, existem diversas proteínas reguladoras desse processo: como fator H (FH), proteína cofator de membrana (MCP), fator I do complemento (FI) que dissociam a C3 convertase e induzem degradação de C3b. Assim, em condições normais, os níveis de C3b são mantidos baixos e na ativação do sistema complemento seu depósito se limita as estruturas responsáveis por essa ativação. É esse desbalanço entre a ativação do sistema complemento e sua regulação nas superfícies celulares que é a base da patogênese da SHUa.^{9,10,11}

Vários estudos mostram que os pacientes com SHUa são portadores de mutação nos genes reguladores do complemento: FH, MCP, FI, trombomodulina (THBD), fator B (FB) e C3. Todas essas mutações causam desregulação da via alternativa, pois geram um defeito na proteção das superfícies celulares, perdendo a autorregulação deste sistema. Enquanto mutações em FH, MCP e FI incapacitam a função reguladora, as mutações em FB e C3 resultam em maior atividade da C3-convertase. Descreve-se que 60% dos pacientes com SHUa são portadores de variantes genéticas.^{9,11,12}

Para o diagnóstico de SHUa deve-se afastar causas que provoquem MATs secundárias, dentre elas: causas infecciosas; como infecção invasiva pelo sorotipo *Streptococcus pneumoniae*, infecção pelo vírus H1N1, outras infecções virais como Citomegalovírus (CMV) e parvovírus, neoplasias, drogas: imunossupressores como inibidores de calcineurina (tacrolimos/ciclosporina), inibidores da mTOR (sirolimos/everolimos), antivirais, inibidores de crescimento de fator tecidual, entre outros. Inclui-se neste grupo outras entidades que precipitam a SHUa, como hipertensão arterial maligna, gestação/puerpério, transplante de medula e órgãos sólidos e outras doenças autoimunes ou glomerulopatias.⁶

Diante disso, pode-se afirmar que para o desenvolvimento da SHUa são necessárias duas condições: a existência de um fator de suscetibilidade, seja genético ou adquirido e a presença de outros fatores moduladores, como os citados acima.⁴

Diagnóstico

A apresentação clínica da SHUa é bastante inespecífica, sendo esta uma das causas de sua dificuldade diagnóstica. Pode ser composta por fadiga, cansaço, dispnéia, mal-estar geral, diminuição do débito urinário e edema. Pode ser precedida por algum evento desencadeador, como uma gastroenterite, sintomas gripais, vacinação ou gestação.^{13,14}

A tríade característica é composta por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e lesão renal aguda.¹⁵ No entanto, a apresentação de qualquer uma das três é bastante variável, sendo que a trombocitopenia pode ser de moderada a ausente, mas normalmente caracterizada por uma contagem plaquetária $<150.000/\text{mm}^3$ ou $>25\%$ de redução da linha basal e a apresentação renal usualmente com creatinina elevada e/ou taxa de filtração glomerular (TFG) reduzida, e/ou pressão arterial elevada, urinálise anormal e pode variar de pequeno grau de proteinúria a proteinúria nefrótica.¹⁶

Pode ter acometimento de outros órgãos, como sintomas neurológicos apresentados com confusão mental e/ou convulsões e sintomas gastrointestinais através de diarreia com ou sem sangue, náuseas, vômitos e dor abdominal.¹⁷

Na maioria dos casos, o diagnóstico de SHUa é realizado por exclusão, sendo que os principais diagnósticos diferenciais, a PTT e a STEC-SHU, devem ser descartados. Uma atividade da enzima ADAMTS13 $\leq 5\%$ estabelece o diagnóstico de PTT¹⁸ e uma pesquisa de toxina Shiga/EHEC positivo confirma diagnóstico de STEC-SHU.¹⁸

Não existe nenhum teste diagnóstico que confirme a SHUa, sendo os testes de variante genética e biomarcadores existentes não específicos e a espera desses resultados não devem atrasar o tratamento.^{19,20} A biópsia renal nos casos de comprometimento renal agudo é uma boa ferramenta auxiliar diagnóstica, mostrando principalmente sinais de MAT na histologia.²¹

Na histopatologia da MAT são achados da microscopia óptica:

- Alterações glomerulares: Necrose fibrinóide, trombo de plaquetas e/ou fibrina, normalmente com debris nucleares, mas sem inflamação significativa. Fragmentação das células vermelhas podem ser encontradas dentro dos trombos. Expansão mesangial, mesangiólise e espessamento da parede capilar também são achados frequentes.

Pode ocorrer remodelação da membrana basal glomerular com duplo contorno e expansão mesangial resultando em alterações semelhantes a glomerulonefrite membranoproliferativa.

- Alterações vasculares: trombose em artérias e arteríolas quando comprometidas. Pode ocorrer necrose da parede dos vasos com expansão e proliferação intimal. Essas alterações podem resultar em lúmens mais estreitos e laminação concêntrica da íntima com fibrose caracterizando a aparência de "casca de cebola".

- Túbulos-interstício: necrose tubular aguda é um achado frequente como resultado de alterações isquêmicas. Necrose cortical pode ser resultado de isquemia aguda severa após obstrução da microcirculação.^{17,22,22}

Assim, o diagnóstico da doença é complexo pela falta de um teste específico, apresentação clínica variável e presença de diversos fatores de confusão e diagnósticos diferenciais, exigindo desta forma um alto grau de suspeição para que seu diagnóstico seja possível.

Tratamento

O tratamento de suporte deve ser sempre implementado, com administração de volume de acordo as necessidades volêmicas do paciente ou restrição hídrica. Controle da pressão arterial sistêmica e evolução para terapia renal substitutiva (TRS) se assim o for necessário. Transfusão de hemoderivados de acordo com indicação clínica.²³ Infecções que estejam desencadeando o processo de SHUa devem ser tratadas prontamente.²³

Relatos na literatura descrevem o uso da plasmaférese como principal tratamento de suporte na suspeita de SHUa, porém aproximadamente 70% dos casos evoluem para necessidade de TRS e óbito em 3 anos de diagnóstico.²⁴ Atualmente, o tratamento de escolha de acordo com os estudos mais recentes^{6,25} é a administração do eculizumabe, que mostrou superioridade à plasmaférese quanto a evolução, prognóstico e segurança da droga, sendo que o uso desta mostrou menores taxas de recorrência da doença e melhor evolução da função renal.^{26,27,28}

O eculizumabe é um anticorpo monoclonal anti-C5 que bloqueia a conversão de C5a e C5b no complexo de ataque a membrana C5b-9. O bloqueio da via terminal do complemento realizada pela droga reduz de maneira rápida e sustentada o processo de ativação incontrolada do C5, com uma boa resposta clínica, mantendo as funções de complemento proximal intactas.²⁹

Sua tolerabilidade é muito boa e o principal efeito colateral do bloqueio do complemento seria o risco de meningite meningocócica, sendo mandatório para os pacientes que recebem a droga que façam profilaxia.^{25,30} Há descrição de maior risco de infecções virais e bacterianas principalmente em pacientes transplantados³¹, porém resultados de longo prazo em séries de casos mostram boa evolução com o uso deste medicamento.³²

Diante de um paciente transplantado renal que desenvolva sinais de MAT e que tenha antecedente pessoal ou familiar de SHUa deve-se sempre considerar recorrência da doença e seu tratamento é realizado da mesma forma que em rins nativos, com a administração de eculizumabe precocemente.³³

A profilaxia com plasmaférese mostrou resultados não satisfatórios, com descrição de casos de recorrência, principalmente quando se espaça as sessões, além de impacto na qualidade de vida dos pacientes se houver necessidade de manter a plasmaférese a longo prazo, além das complicações relacionadas ao cateter como infecção e trombose.^{30,33}

Os resultados de profilaxia com eculizumabe são muito positivos e com boa tolerância pelos pacientes, considerado mais eficaz que as outras opções pelos estudos atuais e recomendado como primeira estratégia de prevenção^{34,33}, assim como demonstrado por de Andrade et al³², numa série de 7 casos de novo e de uso profilático que mostrou boa evolução em pacientes tratados primariamente com eculizumabe.

Recomenda-se ainda vacinar todos esses pacientes para *N.meningitidis* e considerar manter profilaxia com antibiótico durante todo tempo de tratamento com eculizumabe.^{35,33}

A apresentação do eculizumabe é de 300mg (10mg/mL), a embalagem com um frasco-ampola contendo 30mL de solução estéril para diluição para infusão intravenosa. Após a diluição, a concentração final da solução para infusão é de 5mg/mL. A duração prevista é de

25 a 45 minutos por infusão intravenosa.³⁶ Segue abaixo tabela com regime de tratamento padrão de acordo com EMA/FDA.³⁰

Tabela1- Regime de tratamento com eculizumabe, terapia padrão de acordo com EMA/FDA

Peso	Fase de indução	Fase de manutenção
>40Kg	900mg/sem, por 4 sem	1200mg, na 5ª sem e a cada 14 dias
30 a 40Kg	600mg/sem, por 2 sem	900mg, na 3ª sem e a cada 14 dias
20 a 30Kg	600mg/sem, por 2 sem	600mg, na 3ª sem e a cada 14 dias
10 a 20Kg	300mg /1x	300mg, na 2ª sem e a cada 14 dias
5 a 10Kg	300mg/1x	300mg, na 2ª sem e a cada 31 dias

Kg-quilogramas, sem- semana

SHUa e Transplante Renal

O transplante renal é uma condição propícia para o desenvolvimento de SHUa, pois concentra pacientes com doenças de base que apresentam desregulação no sistema complemento e aplicam-se a eles fatores desencadeantes da doença, como o estresse cirúrgico, lesão de isquemia/reperfusão, uso dos inibidores de calcineurina e/ou imTOR e infecções virais características deste grupo. Todos esses gatilhos causam lesão endotelial com ativação do sistema complemento.³⁷

Se os sinais de MAT num transplantado renal for *de novo*, deve-se descartar diagnósticos diferenciais e causas secundárias que estejam desencadeando o processo, principalmente rejeição aguda humoral, infecções virais e o uso de imunossupressores. Diante deste contexto, a primeira conduta seria corrigir as causas secundárias específicas, com o tratamento etiológico e modificação dos imunossupressores.³⁸ Se não houver melhora dos parâmetros, considerar eculizumabe nos casos refratários.^{21,34}

Descreve-se uma recorrência da doença no pós-transplante renal estimada em 50 a 80%, a depender da estratificação de risco baseada em variantes genéticas, sendo recomendado o uso de eculizumabe profilático pelo KDIGO de 2017³⁹ quando o paciente é considerado de alto a moderado risco, já que a recorrência nessa situação pode levar a perda do enxerto e a terapia com plasmaférese não é resolutive.⁴⁰ As variantes genéticas consideradas patogênicas são principalmente aquelas que geram ganho de função do sistema complemento, como C3 e CFB, e aquelas que codificam componentes circulantes do complemento, como CFH e CFI.⁴¹ Em contrapartida, a taxa de recorrência é baixa (8%) naqueles que tem variante isolada de MCP, uma vez que o endotélio do enxerto expressa uma variante funcional.⁴¹ Ainda é descrito uma pior evolução da doença no transplantado renal comparado ao acometimento em rins nativos.⁴²

A tabela 2 mostra exemplos de mutações conhecidas na SHUa.

Tabela 2- Mutações relacionadas às formas hereditárias de SHUa⁴³

Tipo de mutação	Proteína codificada pelos genes mutados
Perda de função de reguladores do complemento	• Fator H (CFH) • Proteínas relacionadas ao fator H (CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5) • Proteína cofator de membrana (MCP/CD46) • Fator I (CFI) • Trombomodulina (THBD/CD141)
Ganho de função de ativadores do complemento	• C3 • Cofator B (CFB)
Mutações não relacionadas ao complemento	• Diacilglicerol quinase épsilon (DGKE) • Plasminogênio • Formina invertina 2 (INF-2)

Frente a essas evidências, discute-se atualmente os custos com a droga para o tratamento desses pacientes e o impacto orçamentário causado no programa de transplantes do nosso país. O Brasil é o país com o maior número de transplantes renais realizados pelo sistema público de saúde, totalizando mais de 6.000 transplantes de rim por ano ocupando o quarto lugar no cenário mundial, atrás dos Estados Unidos, China e Índia.⁴⁴

O uso do eculizumabe foi aprovado pelo FDA em 2011 e registrado pela ANVISA em 2017, que após o registro apresentou uma diminuição de 35% nos custos com compra e distribuição da droga para o Ministério Público.⁴⁵ Seguiu-se um período de instabilidade do abastecimento da medicação no país e desde 2019 não há mais acesso a droga via programa de doação, desta forma, inviabilizando tratamento imediato naqueles pacientes com diagnóstico *de novo* no pós-transplante. Assim, alguns estudos de custo-efetividade e de descontinuação da droga se fizeram necessários perante a situação atual, na tentativa de melhorar e protocolar o manejo desses pacientes e viabilizar o tratamento de todos.

Em avaliação retrospectiva observacional de Macia et al⁴⁶, a descontinuação do eculizumabe levou a uma subsequente manifestação de MAT em 31% dos casos, assim como estudo de Ernades-Neto et al⁴⁷ avaliou episódios de SHUa com descontinuação não programada da droga e obteve 44% de recidiva. Em contrapartida, uma avaliação de série de casos de Ardissino et al⁴⁸, com 10 pacientes em tratamento com eculizumabe que concordaram em descontinuar a medicação apresentou recidiva de 3 pacientes, sendo que todos recuperaram a função renal após reestabelecimento do tratamento. Os 3 pacientes possuíam variante em CFH e o autor considera plausível descontinuação baseada em variante genética.

E apesar da eficácia comprovada com eculizumabe na literatura, a melhor estratégia de tratamento ainda é discutível. Não há evidências que suportam o tratamento para a vida toda e limitar o período de tratamento inicial em pacientes incidentes em rins nativos e profilaxia em casos selecionados no transplante renal com descontinuação após cuidadosa avaliação parece ser o futuro a seguir.⁴²

Diante da incidência desconhecida de SHUa no cenário do transplante renal no Brasil, além de uma escassez de dados nacionais, consideramos necessária a avaliação da coorte

brasileira quanto ao uso de eculizumabe, com avaliação da resposta aos diferentes tratamentos e o perfil genético desta população.

Objetivos

Objetivo primário: Avaliar a evolução da Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica (SHUa) após o transplante renal estratificado pelo uso do inibidor específico do complemento (eculizumabe). Os pacientes foram divididos em três grupos: sem uso de eculizumabe, eculizumabe profilático e eculizumabe tratamento.

Objetivos secundários: Descrever a incidência de SHUa no Brasil no pós-transplante, caracterizar o perfil demográfico do paciente com SHUa no transplante e caracterizar o perfil genético desta população.

Materiais e Métodos

População

Trata-se de estudo de coorte retrospectivo multicêntrico no qual foram avaliados todos os pacientes com o diagnóstico de Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica (SHUa) no transplante renal. Foi realizado contato com os 81 centros ativos de transplante do Brasil e estes foram convidados a participar do estudo através de um convite da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) (Anexos). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP (Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, São Paulo, Brasil), Número do Parecer: 2.810.751 (Anexo). Um formulário de dados padronizado foi fornecido para cada centro participante (Anexo).

Critérios de inclusão: Todos os pacientes transplantados renais de qualquer idade com diagnóstico de SHUa no pré-transplante ou realizado após o transplante. Foram incluídos pacientes do período de 01/01/2007 a 31/12/2019.

Critérios de exclusão: pacientes com suspeita diagnóstica de SHUa não confirmada. As principais patologias de exclusão foram PTT, STEC-SHU e rejeição aguda mediada por anticorpo.

Definições

Diagnóstico de SHUa

O diagnóstico de SHUa foi feito pela história clínica de microangiopatia trombótica (anemia com esquizócitos, aumento de DHL, plaquetopenia e piora de função renal) excluindo-se causas secundárias como uso de drogas, infecções ou outras possíveis causas secundárias como sugerido na literatura.^{23,50} Todos os casos foram submetidos a biópsia renal sendo compatível com microangiopatia trombótica, caracterizado por deposição de trombos oclusivos ricos em plaquetas/fibrina em pelo menos um glomérulo e/ou artéria/arteríola

renal.^{49,50} Foram afastados em todos os casos o quadro de rejeição mediada por anticorpos pela histologia e pelo resultado do anticorpo antidoador. Foi solicitada a análise da atividade da enzima ADAMTS 13 em todos os casos. Os pacientes incluídos foram aqueles no qual o diagnóstico mais provável após análise de todos os resultados disponíveis foi SHUa. No momento do diagnóstico também foram afastadas doenças autoimunes e repetidas as sorologias para doenças virais e parasitárias. O diagnóstico de SHUa foi revisado em todos os casos seguindo os passos de Andrade e cols³² em contato com cada centro participante (Tabela 3). A história clínica dos casos incluídos e análise genética estão disponíveis no anexo 01.

Tabela 3. Passos para o Diagnóstico da Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica (SHUa) na coorte³²

Anemia hemolítica microangiopática (queda de hemoglobina, presença de esquizócitos, reticulocitose, aumento de DHL, teste de Coombs direto negativo), plaquetopenia ou queda de 25% do número de plaquetas e piora de função renal	
Atividade da Enzima ADAMTS 13	> 5% afasta deficiência severa
Suspensão ou redução da dose de inibidores da calcineurina e/ou inibidores da mTOR	Persistência do quadro de microangiopatia sugere SHUa
Exclusão de infecções virais (HIV; HTLV I/II; hepatite B; hepatite C; citomegalovírus; Epstein-Barr)	
Exclusão de Infecções Bacterianas (hemocultura, cultura de urina, cultura de fezes)	
Exclusão de doenças autoimunes (FAN, antiDNAn, ANCAc , ANCAp, fator reumatoide)	
Histologia sugestiva de microangiopatia	
Exclusão de rejeição mediada por anticorpos	Pesquisa de C4d negativa na biópsia e ausência de anticorpo antidoador
Diagnóstico de SHUa	
Complementar estudo com a pesquisa de mutação (painel de SHUa)	

Análises histológicas

As análises das biópsias foram feitas por patologista experiente em patologia renal e rim transplantado. Foram feitas análises de pesquisa de C4d em todas as biópsias por imunofluorescência e imunohistoquímica. Cada centro ficou responsável em enviar uma cópia do laudo da biópsia.

Análise genética

A análise genética foi realizada segundo indicação de cada centro não sendo necessária para a comprovação diagnóstica. Os casos disponíveis foram realizados por painel genético e disponibilizados por cada centro colaborador. O painel genético para SHUa reside na amplificação e sequenciamento de regiões codificadoras dos genes ADAMTS13, C3, CD46, CFB, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR5, CFI, DGKE, PIGA, THBD, e incluindo 10 pares de bases que margeiam regiões exônicas.⁵¹

Anticorpo Antidoador

As análises dos anticorpos antidoador a partir de janeiro de 2000 foram realizadas para as classes I e II e para todos os loci de classe I (A, B e C) e de classe II (DP, DQ e DR) por técnica de *single antigen* por luminex. Foi considerado resultado positivo pré-transplante uma intensidade de fluorescência (MFI) maior que 1500 e pós-transplante maior que 300. Antes da data de janeiro de 2000 o painel foi realizado pela técnica CDC sem quantificação de anticorpos específicos.

Imunossupressão

A imunossupressão e terapia de indução foram definidas em cada centro segundo protocolo local. A necessidade de conversão da imunossupressão nos casos de diagnóstico de SHUa foi feita por cada centro segundo protocolo próprio como parte do processo de diagnóstico diferencial da SHUa. Sendo mais favorável o diagnóstico de SHUa quando após 7

dias da suspensão ou redução da dose de inibidores de calcineurina e/ou inibidores imTOR houve persistência do quadro.

Tratamento da Microangiopatia

Para o tratamento da MAT foram avaliadas a plasmaférese, infusão de plasma e o tratamento com inibidor específico do complemento (eculizumabe, eculizumab - Soliris®, Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT, USA). O tratamento com inibidor específico do complemento foi realizado segundo disponibilidade de eculizumabe (doação emergencial ou acesso judicial) e segundo indicação de cada centro. Os casos que fizeram uso de eculizumabe seguiram o protocolo descrito por Andrade e cols.³⁰

Administração de eculizumabe

Realizada infusão e diluição de acordo com previsto em bula do eculizumabe pela empresa farmacêutica Alexion.³⁶

Uso de Novo: Ao diagnóstico foi feita dose de ataque de 900mg por semana no total de 4 semanas e após a dose de 1200mg a cada 15 dias.

Uso Profilático: Foi feita dose de 900mg no dia da cirurgia antes da reperfusão e após dose adicional de 900mg após 24 hs. Após mantida com 1200mg a cada 15 dias.

Nos pacientes com peso corporal inferior a 40Kg, o regime consiste em fase inicial com 600mg por semana no total de 2 semanas e após 900mg na semana 3; seguidos de 900mg a cada 15 dias.³⁶

Acesso a Medicação

Avaliamos o acesso inicial ao eculizumabe em duas categorias: acesso via programa de doação ou acesso via judicial.

O acesso via programa de doação era o acesso fornecido pela empresa Alexion mediante solicitação. O acesso judicial era realizado mediante solicitação para o governo via processo judicial.

Variáveis Preditoras

Foram coletadas informações referentes ao perfil epidemiológico, características do transplante e imunossupressão.

Para o perfil epidemiológico foram levantados dados de: sexo, idade ao diagnóstico, raça, painel de reatividade (PRA), doença renal de base, presença de comorbidades, método de diálise (peritoneal, hemodiálise ou conservador) e tempo de diálise.

Os dados referentes aos transplantes foram: transplante com doador vivo ou falecido, compatibilidade HLA (*mismatches*), idade do doador, causa da morte do doador, creatinina do doador, evolução para retardo de função do enxerto.

Os dados referentes a imunossupressão levantados foram a terapia de indução (basiliximabe, timoglobulina ou ausente) e o uso ou não de indução com eculizumabe. Para a terapia de manutenção, a combinação de inibidor de calcineurina com micofenolato ou azatioprina ou a combinação de inibidor de calcineurina com imTOR.

Os casos relatados de rejeição foram presumidas clinicamente ou foram comprovadas por biópsia dentro do primeiro ano de transplante e em momento diferente ao diagnóstico de SHUa, uma vez que, todos os episódios incluídos tinham biópsia renal com descrição de MAT. Todos os quadros de rejeição comprovadas por biópsia foram descritas de acordo com os critérios de Banff 2017⁵², porém alguns casos foram apenas relatos de cada centro baseado em dados clínicos.

Foram levantados os diagnósticos de evolução pós-transplante de rejeição aguda presumida ou comprovada por biópsia, infecções por citomegalovírus ou outros vírus. Ocorrência de eventos trombóticos pós-transplante e evolução do enxerto.

Grupos

Foram analisados três grupos: ausência de tratamento específico; tratamento profilático e tratamento realizado ao diagnóstico com inibidor específico do complemento.

Ausência de tratamento: pacientes que não receberam nenhuma dose de inibidor específico do complemento para a profilaxia ou tratamento da SHUa.

Tratamento Profilático: pacientes com diagnóstico de SHUa pré-transplante que foram submetidos a transplante renal em uso do eculizumabe ou que iniciaram a medicação no momento do transplante.

Tratamento: pacientes que apresentaram quadro de SHUa no pós-transplante e receberam eculizumabe para o tratamento da recidiva.

Desfecho

O desfecho primário analisado foi a perda do enxerto por MAT. Desfechos secundários analisados foram recidiva da MAT, rejeição e óbito.

A recidiva de MAT foi definida como a presença de pelo menos duas das seguintes apresentações: 1 – microangiopatia trombótica em biópsia do enxerto renal; 2 – lesão renal aguda (aumento >50% da creatinina basal); 3 – plaquetopenia (contagem de plaquetas < 150.000/ μ L); 4 – anemia hemolítica (Hb < 10 g/dL, DHL > que o limite superior do valor de referência, haptoglobina consumida, presença de esquizócitos no sangue periférico).

Análise Estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas em mediana e percentis e as variáveis categóricas expressas em número e percentagem. As comparações entre grupos para variáveis contínuas foram feitas com o teste de Kruskal-Wallis e para as categóricas o teste de qui-quadrado. Foi utilizado teste de ajuste para múltiplas comparações: False discovery rate correction for multiple testing segundo Benjamini & Hochberg (1995).⁵³

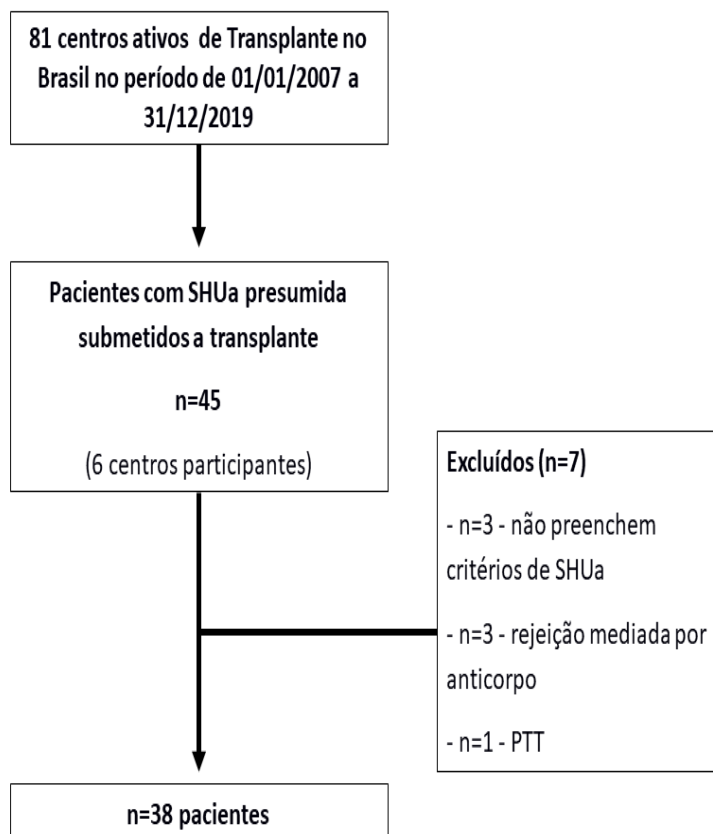
Foi construída análise de Kaplan-Meier para estimativa do efeito do tratamento na incidência do evento perda por MAT. A estimativa de *hazard ratio* foi realizada com regressão de Cox. A validade do modelo de Cox foi avaliada pela análise de resíduo de Schoenfeld. As análises foram feitas com o software R versão 4.0.2 e os pacotes survival e gtsummary.

Resultados

Do total de 81 centros ativos de transplante renal no Brasil, 6 centros concordaram em participar do estudo e completaram os trâmites regulatórios fornecendo dados de 45 pacientes submetidos a transplante renal com diagnóstico presumido de SHUa.

Os centros participantes pertenciam ao Hospital das Clínicas de Botucatu, Hospital de Base de São José do Rio Preto, Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, Universidade Estadual de Campinas, Santa Casa de Belo Horizonte e Complexo da Santa Casa de Porto Alegre.

Do total de 45 pacientes após reanálise individual de cada caso foram excluídos 7 casos por não preencherem todos os critérios para SHUa (Figura 1). Dos 7 casos que não preenchiam critério de SHUa, 3 casos foram excluídos porque o diagnóstico final foi rejeição mediada por anticorpo, 1 caso foi excluído após análise genética que comprovou PTT e 3 casos foram excluídos porque a biópsia renal não evidenciava MAT. Desta forma foram incluídos 38 pacientes com diagnóstico confirmado de SHUa e mantido o seguimento até 21/12/2020.



SHUa: Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica; PTT: púrpura trombocitopênica trombótica

Figura 1- Fluxograma do estudo

A mediana de idade foi de 30 (24-40) anos, com predomínio do sexo feminino (63% dos casos), sendo a principal causa de doença renal a indeterminada e a maioria dos casos foram submetidos a transplante renal com doador falecido (68%). A maior parte foi induzida com timoglobulina (61%) e a imunossupressão predominante de manutenção foi a combinação de tacrolimo associado a micofenolato e prednisona (75%). O ano mediano de apresentação foi o ano de 2015 (2013, 2017) (Tabela 4).

Tabela 4. Dados demográficos e características gerais dos pacientes com diagnóstico de SHUa no transplante renal

Características	N=38
Idade (anos)	30(24-40)
Sexo (n,%)	
Feminino	24 (63%)
Masculino	14 (37%)
Raça (n,%)	
Branco	22(61%)
Pardo	14(39%)
Missing	2
Ano Diagnóstico	2.015(2.013-2.017)
Painel (%)	0 (0.20)
Missing	4
Doença de base (n,%)	
Glomerulonefrite crônica	5 (14%)
Indeterminada	17 (46%)
Nefropatia por C3	2 (5.4%)
SHUa	11 (30%)
Outros	2 (5.4%)
Missing	1
Método de diálise (n, %)	
Conservador	1 (2.6%)
DP	5 (13%)
HD	32 (84%)
Tempo de diálise (meses)	22 (11.35)
Missing	1
Doador(n,%)	
Falecido	26 (68%)
Vivo	12(32%)
Idade do doador (anos)	42 (28.50)
Missing	3
Causa morte doador (n, %)	
Cerebrovascular	12 (48%)
TCE	10 (40%)
Outros	3 (12%)
Missing	13
Indução (n, %)	
Timoglobulina	22 (61%)
Basiliximabe	8 (22%)
Sem indução	6 (17%)
Missing	2
Indução com eculizumabe (n, %)	7 (19%)
Missing	1
Imunossupressão (n, %)	
Tac + MFS + P	27 (75%)
Tac + imTOR + P	7 (19%)

Outros	2 (5.6%)
Missing	2

Variáveis contínuas expressas em mediana e intervalo interquartil 25 e 75%

DP: diálise peritoneal; HD: hemodiálise; SHUa: Síndrome Hemolítico Urêmica atípica, TCE: trauma crânio-encefálico, Tac: Tacrolimo; MFS: Micofenolato sódico; P: Prednisona; imTOR: inibidores da mTOR

Do total, 41% fizeram tratamento com plasmaférese e somente 29% da amostra não utilizaram eculizumabe. A utilização de eculizumabe ocorreu na maioria dos casos (45% em tratamento e 26% em profilaxia). O acesso inicial ao eculizumabe ocorreu na maioria por via programa de doação temporária. A perda do enxerto por MAT ocorreu em 32% dos casos e 17% evoluíram para óbito (Tabela 5).

Ainda mais 5 casos evoluíram para perda do enxerto, porém as causas não estavam relacionadas a recidiva de MAT. Um paciente perdeu o enxerto por pseudoaneurisma na anastomose com estenose grave da artéria renal, outro evoluiu com nefropatia por poliomavírus, um paciente necessitou de enxertectomia por fístula urinária e sangramento abundante de pólo inferior na abordagem e 2 pacientes evoluíram com quadro de LRA após quadro infeccioso (abdomen agudo com enterectomia e choque séptico por úlcera do pé infectada).

Tabela 5. Dados de tratamento e desfecho dos pacientes com diagnóstico de SHUa no transplante renal

Características	N=38
TRATAMENTO	
Plasmaférese (n, %)	13 (41%)
Missing	6
Eculizumabe (n, %)	
Não	11 (29%)
Profilático	10 (26%)
Tratamento	17 (45%)
Acesso Inicial ao eculizumabe	
Não teve acesso	11 (29%)
Acesso via programa de doação	24 (63%)
Acesso via judicial	3 (7,9%)
DESFECHOS	
Rejeição (n, %)	12 (32%)
Perda por MAT (n, %)	12 (32%)
Óbito (n, %)	6 (17%)

MAT: microangiopatia trombótica

A análise de variantes genéticas foi realizada em 19 pacientes (50% da amostra). Do total de casos em que se realizou a análise genética não foram encontradas variantes em 26% dos casos. A variante mais frequente foi a do fator H (26%). As variantes relacionadas ao fator H (CFHR5 e CFHR1-CFHR3), relacionada ao fator I e a trombomodulina tiveram frequência de 10.5% cada (Tabela 6, Figura 2). As análises detalhadas das variantes estão descritas no anexo (Anexo).

Tabela 6. Pesquisa de variantes genéticas nos pacientes com diagnóstico de SHUa no transplante renal.

Característica		n= 38 Total de casos (% total)	N = 19 Análise Realizada (% casos realizados)
Teste Genético Não realizado		18 (50%)	
Teste Genético	Ausência de Variantes	5 (13%)	5 (26.3%)
	CFH ^{&}	5 (13%)	5 (26.3%)
	CFHR5	2 (5.3%)	2 (10.5%)
	CFHR1-CFHR3	2 (5.3%)	2 (10.5%)
	CFI [*]	2 (5.3%)	2 (10.5%)
	TBHD ⁺	2 (5.3%)	2 (10.5%)
	C3	1 (2.6%)	1 (5.2%)

& um caso da variante CFH estava associado a CFI; * em um caso da variante CFI estava associado a variante CFB e outro caso o CFI estava associado a CFHR1-CFHR5; + um caso da variante TBHD estava associada a CFHR5 e outros casos associados a PLG

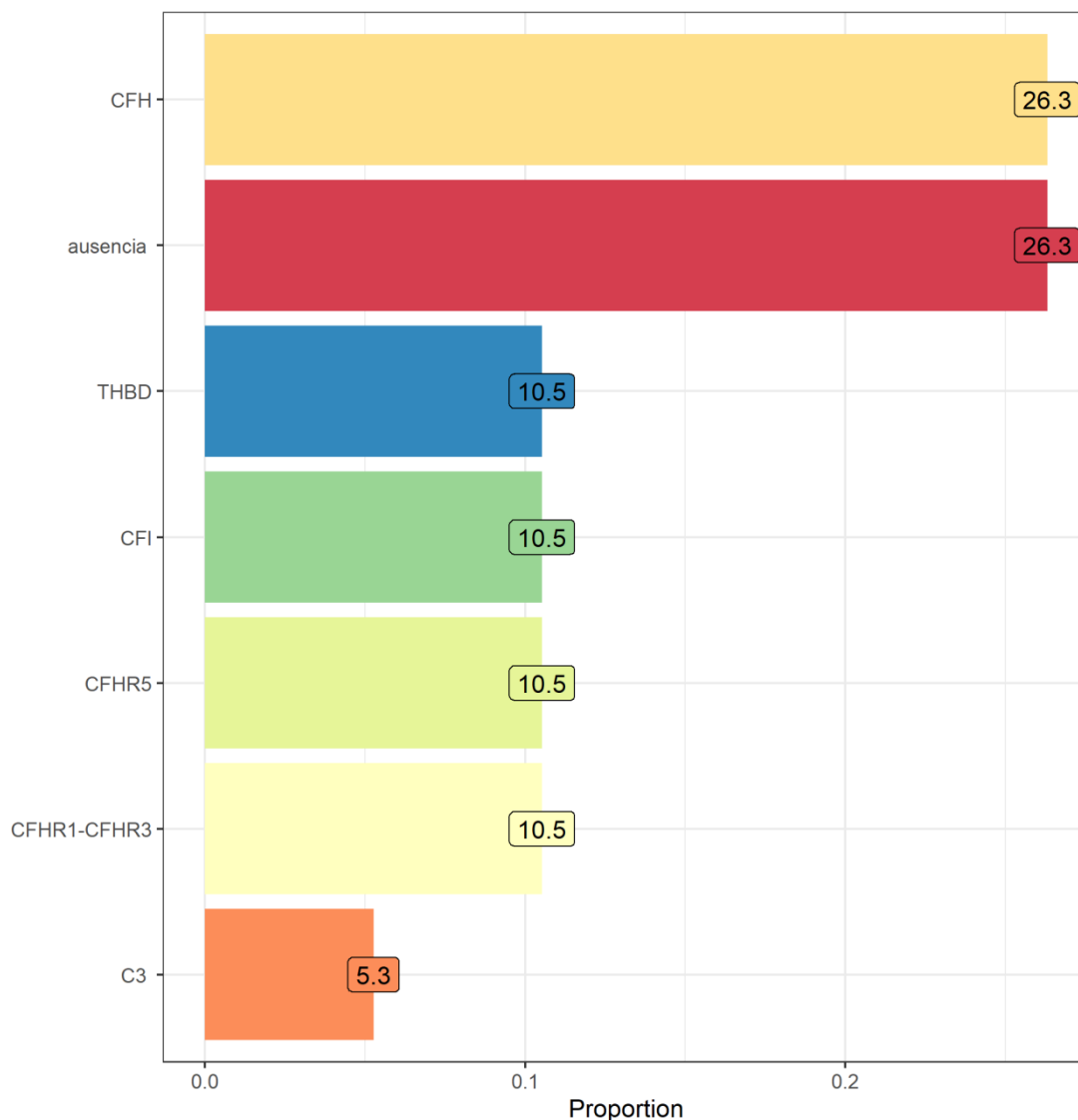


Figura 2. Resultados das análises genéticas nos casos que realizam o teste genético (n=19) nos pacientes com diagnóstico de SHUa no transplante renal.

Ao dividirmos os pacientes em subgrupos foi observado que o grupo que não fez tratamento com eculizumabe evoluiu com perda do enxerto atribuída a MAT em 91% dos casos, em contraponto, o grupo que foi submetido a tratamento com bloqueador do complemento teve menor perda do enxerto respectivamente no grupo profilático e tratamento de 10% e 5.9%, $p < 0.001$ (Tabela 7). A rejeição ocorreu em 67% dos casos nos pacientes que não fizeram uso de eculizumabe comparados a zero e 35% respectivamente nos grupos profilático e tratamento, $p = 0.021$ (Tabela 7). O ano de diagnóstico foi numericamente maior nos grupos profilático e tratamento em comparação ao grupo sem uso de eculizumabe respectivamente: 2017, 2015 e 2013, $p = 0.07$ (Tabela 7).

Tabela 7. Comparação dos dados demográficos e características gerais de acordo com tratamento (sem uso de eculizumabe, eculizumabe profilático, eculizumabe tratamento)

Características	Não (N=11)	Profilático (N=10)	Tratamento (N=17)	p ajustado*
Idade anos	29(28,45)	26(19,32)	31(26,38)	0.3
Sexo (n,%)				0.6
Feminino	6(55%)	8(80%)	10(59%)	
Masculino	5(54%)	2(20%)	7(41%)	
Raça (n,%)				0.3
Branco	6(55%)	8(89%)	8(50%)	
Pardo	5(54%)	1(11%)	8(50%)	
Missing	0	1	1	
Painel (%)	0(0.4)	0(0.0)	0(0.22)	0.7
Missing	2	1	1	
Ano Diagnóstico	2.013 (2.011,2.014)	2.017 (2.015, 2.017)	2.015 (2.014, 2.016)	0.072
Doença de base(n,%)				
GNC	2(18%)	0(0%)	3(19%)	0.007
Indeterminada	6(55%)	1(10%)	10(62%)	
Nefropatia C3	2(18%)	0(0%)	0(0%)	
Outros	0(0%)	1(10%)	1(6.2%)	
SHUa	1(9.1%)	8(80%)	2(12%)	
Missing	0	0	1	
Método de diálise(n,%)				0.8
Conservador	1(9.1%)	0(0%)	0(0%)	
DP	1(9.1%)	2(20%)	2(12%)	
HD	9(82%)	8(80%)	15(88%)	
Tempo de diálise meses, (n,%)	11(9.21)	26(18.56)	22(19.35)	0.2
Missing	1	0	0	
Doador (n,%)				0.13
Falecido	5(45%)	7(70%)	14(82%)	
Vivo	6(55%)	3(30%)	3(18%)	
Idade do doador(anos)	50(43.54)	34(18.45)	39(33.47)	0.3
Missing	3	0	0	
Causa morte (n,%)				0.3
Cerebrovascular	3(75%)	1(14%)	8(57%)	
TCE	1(25%)	5(71%)	4(29%)	
Outros	0(0%)	1(14%)	2(14%)	
Missing	7	3	3	
Indução (n,%)				0.10
Timoglobulina	2(22%)	8(80%)	12(71%)	
Basiliximabe	3(33%)	2(20%)	3(18%)	
Sem indução	4(44%)	0(0%)	2(12%)	
Missing	2	0	0	

Imunossupressão(n,%)				0.021
Tac+MFS+P	9(100%)	10(100%)	8(47%)	
Tac+imTOR+P	0(0%)	0(0%)	7(41%)	
Outros	0(0%)	0(0%)	2(12%)	
Missing	2	0	0	
Plasmaférese (n,%)	5(56%)	3(30%)	5(38%)	0.7
Missing	2	0	4	
Rejeição	6(67%)	0(0%)	6(35%)	0.021
Perda por MAT (n,%)	10(91%)	1(10%)	1(5.9%)	<0.001
Óbito (n,%)	2(20%)	0(0%)	4(27%)	0.4

* p ajustado para múltiplas comparações

A variáveis contínuas foram apresentadas em mediana e intervalo interquartílico; GNC: glomerulonefrite crônica; TCE: trauma cranioencefálico; DP: diálise peritoneal; HD: hemodiálise; Tac: Tacrolimo; MFS: Micofenolato sódico; P: Prednisona; imTOR- inibidores da mTOR

Considerando o desfecho perda do enxerto por MAT ao fim de 1000 dias a incidência encontrada foi respectivamente nos grupos tratamento, profilaxia e ausência de eculizumabe: 7.6%, 10%, e 86.4%, $p<0.0001$ (Figura 3).

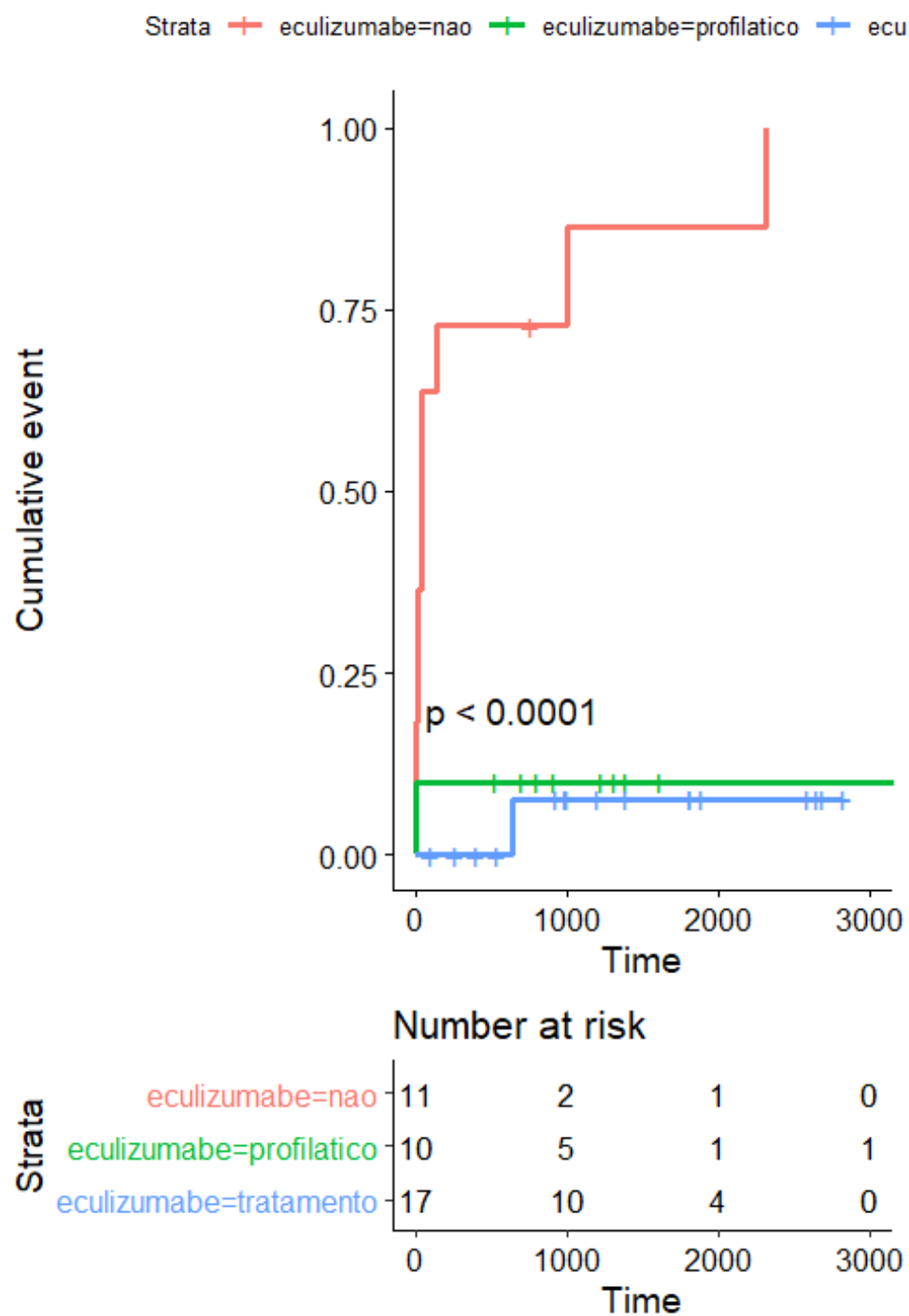


Figura 3. Incidência cumulativa da perda do enxerto por microangiopatia trombótica ao longo do tempo de exposição (dias)

A razão de risco para perda do enxerto por MAT no grupo profilático foi 0.07 [0.01-0.55], $p = 0.012$ e no grupo eculizumabe foi de 0.04 [0.00 – 0.28], $p = 0.002$, risco menor comparado ao grupo de ausência de uso de eculizumabe (Tabela 8, Figura 4). A análise de resíduos mostra a validade da regressão de Cox (anexo).

Tabela 8. Uso de eculizumabe e risco de perda do enxerto por microangiopatia trombótica (Análise de Cox)

Características	HR	IC (95%)	p
Sem eculizumabe	Referência		
Profilático	0.07	(0.01-0.55)	0.012
Tratamento	0.04	(0.00-0.28)	0.002

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confiança

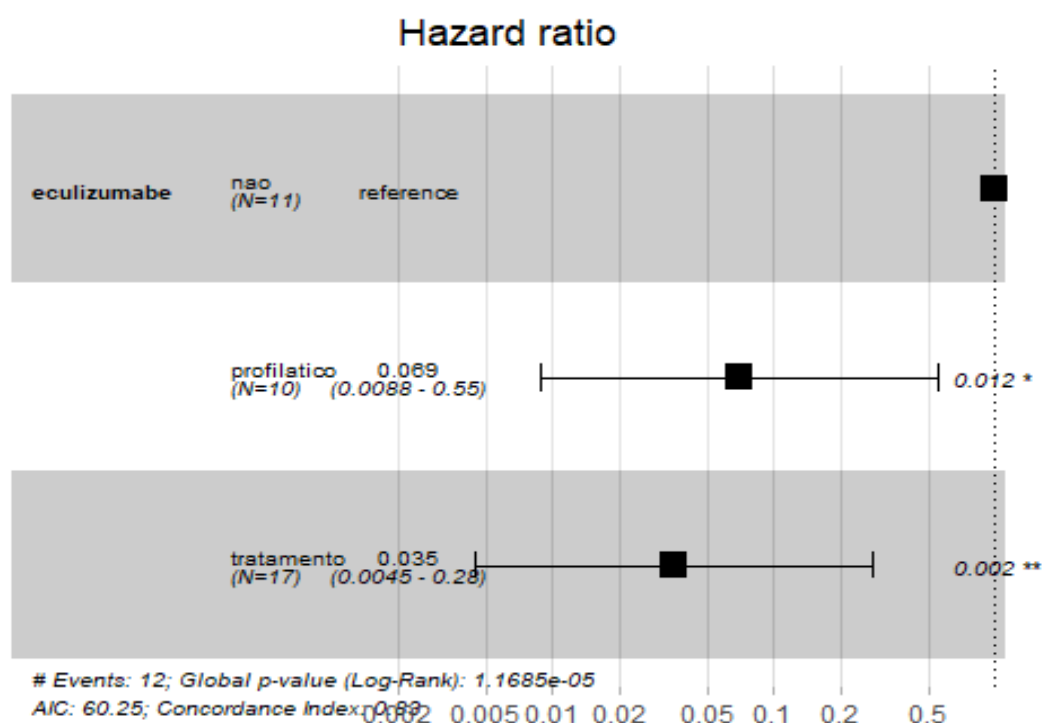


Figura 4. Uso de eculizumabe e risco de perda do enxerto por microangiopatia trombótica em análise por regressão de Cox.

Considerando a sobrevida ao fim de 1000 dias de transplante renal, a incidência encontrada foi respectivamente nos grupos ausência de tratamento, tratamento e profilaxia: 40%, 70%, e 100%, $p=0.13$ (Figura 5). As causas de óbito foram choque hemorrágico em 2 casos e 4 casos de choque séptico.

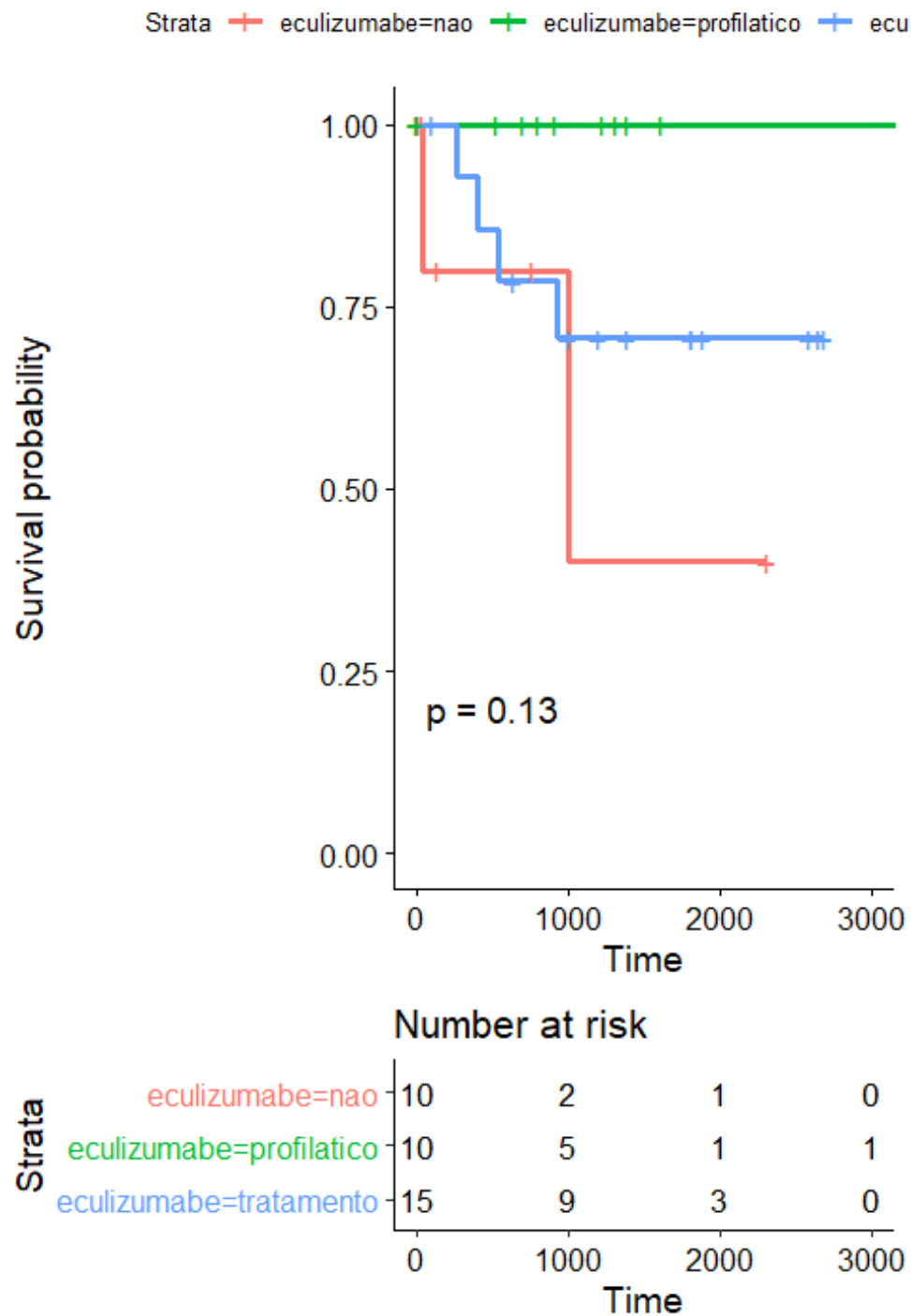


Figura 5. Incidência cumulativa do óbito ao longo do tempo de exposição (dias)

Quanto ao ano de diagnóstico alguns pacientes do grupo sem eculizumabe tiveram diagnósticos anteriores ao ano de 2010 (n=2) e a maioria (n=10) evoluiu para perda do enxerto. Os pacientes do grupo profilático e tratamento com eculizumabe foram diagnosticados mais recentemente após o ano de 2010 e apresentaram na maioria dos casos evolução favorável do enxerto (Figura 6).

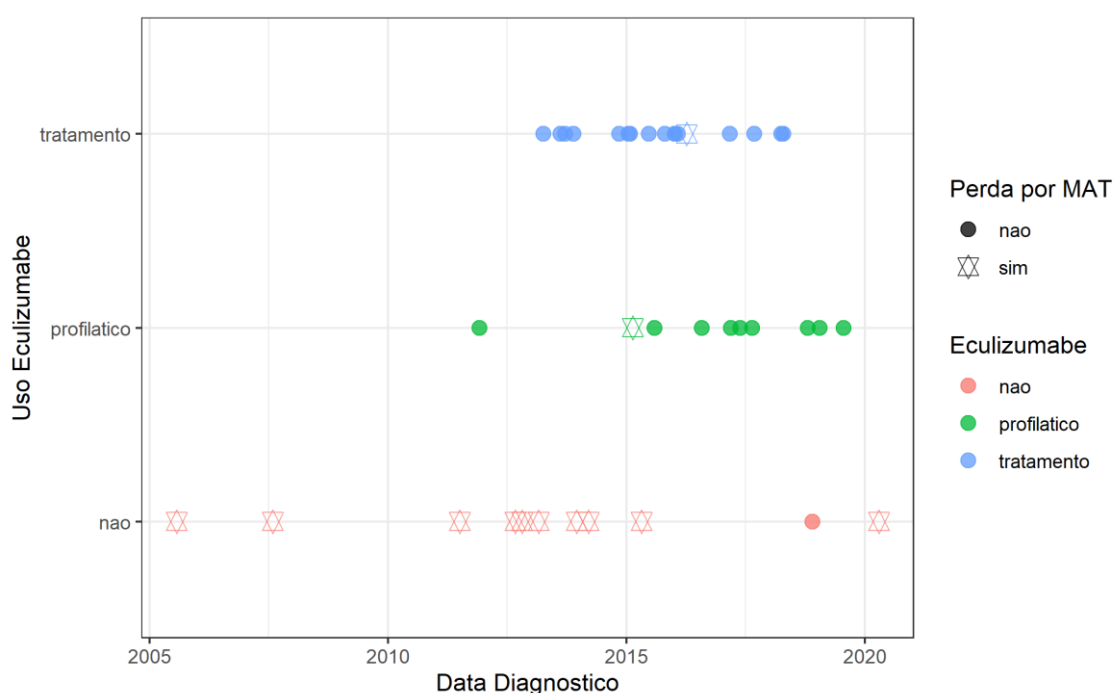


Figura 6. Desfecho clínico estratificado pelo uso do eculizumabe e pelo ano de diagnóstico. Cores: vermelho sem uso de eculizumabe, verde uso profilático e azul uso em tratamento. Formas: bola sólida sem perda do enxerto; estrela: perda do enxerto

A figura 7 mostra o desfecho perda do enxerto por MAT estratificado pelo tempo de início de tratamento com eculizumabe a partir da data do diagnóstico. Sendo a sobrevida do enxerto ao final de 1000 dias de 100% para os grupos que iniciaram tratamento com $\leq$ de 30 dias do diagnóstico, assim como para o grupo que iniciou o tratamento entre 30 e 90 dias do diagnóstico. Já a sobrevida do enxerto ao fim de 1000 dias para o grupo que iniciou o tratamento após 90 dias do diagnóstico foi de 80%, IC 95% (0.516-1.0), $p=0.45$.

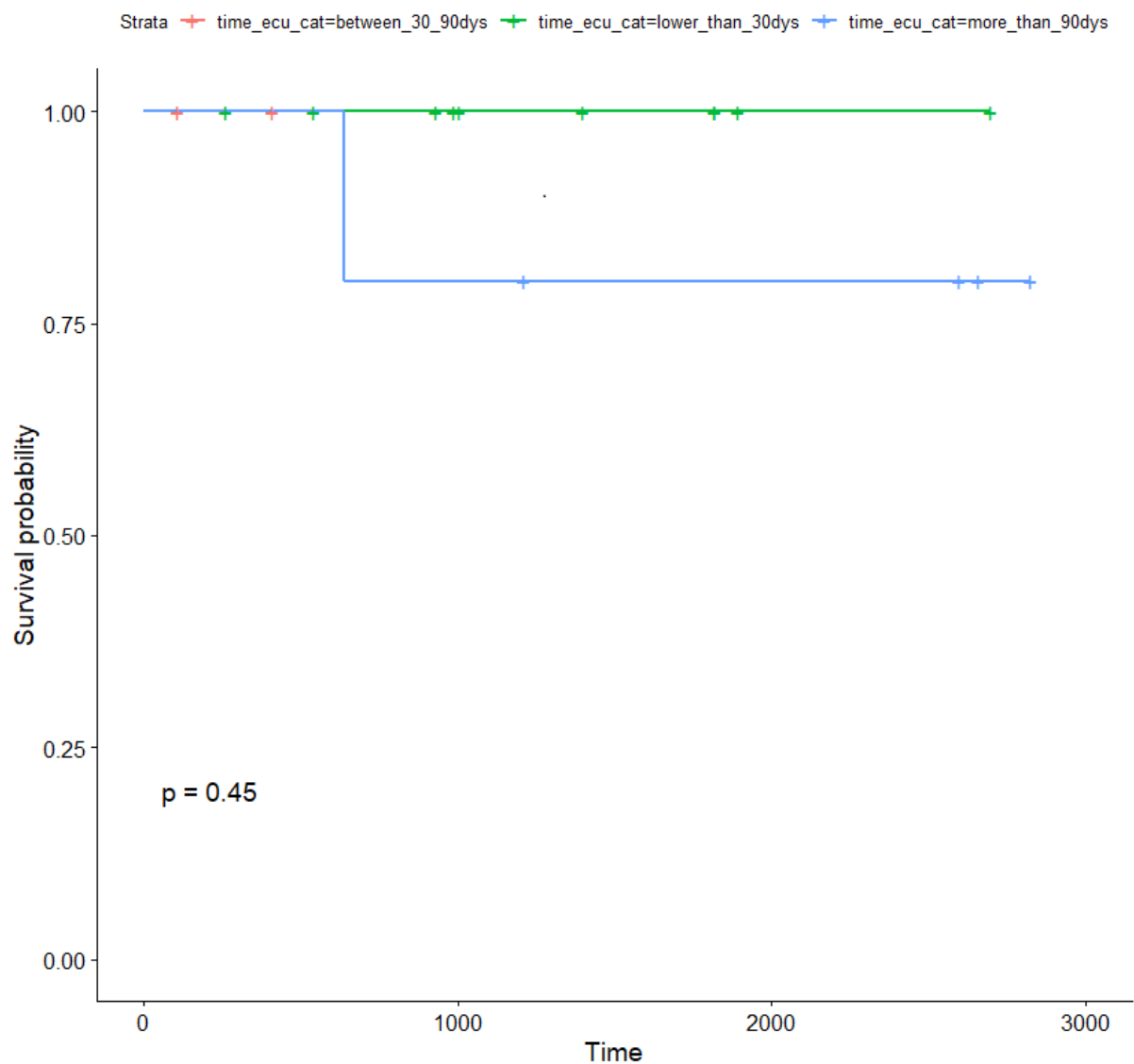


Figura 7- Incidência cumulativa da perda do enxerto por microangiopatia trombótica ao longo do tempo de exposição (dias) estratificado pelo tempo de início do eculizumabe após diagnóstico

Discussão

Esse é o primeiro estudo brasileiro que reúne casos de SHUa no cenário do transplante renal. Antes do advento dos inibidores do complemento o tratamento desses pacientes limitava-se a plasmaférese e/ou plasma com resultados insatisfatórios.⁵⁴ O desfecho da sobrevida do enxerto e do paciente modificou-se sensivelmente após a possibilidade da administração do eculizumabe.⁵⁴ Demonstramos que o uso do bloqueador específico do complemento tanto na profilaxia quanto no tratamento esteve associado a uma expressiva redução da perda do enxerto por MAT. O perfil desta coorte brasileira de pacientes com SHUa foi constituída predominantemente por mulheres (63%) e adultos jovens (30 anos) de forma similar a outros estudos.^{27, 55,56}

Após aprovação do eculizumabe para uso na SHUa em 2011 pelo FDA ⁵⁷ sua utilização gradual no pós-transplante modificou a história natural da recidiva no enxerto. A inclusão do eculizumabe como opção terapêutica mostrou bons resultados de eficácia e segurança melhorando significativamente a sobrevida do enxerto^{28,29} através da prevenção da recidiva da microangiopatia.^{32,56}

Na nossa coorte, 41% dos casos foram submetidos a plasmaférese, mas o uso do eculizumabe foi o melhor preditor de prevenção de risco para perda do enxerto por MAT tanto no uso profilático quanto no terapêutico. E apesar do presente estudo não mostrar diferença significativa quanto ao tempo de início da droga e desfecho renal, é provável uma melhor evolução quando administração da medicação é realizada dentro de um intervalo menor que 90 dias a partir da data do diagnóstico. A coorte francesa de Zuber et al havia demonstrado excelentes resultados com o uso de eculizumabe no pós-transplante, praticamente abolindo as perdas do enxerto por recidiva de MAT.⁵⁸ De forma semelhante Siedlecki et al³⁹ avaliando dados do Registro Global de SHUa (Global aHUS Registry) mostrou que quanto mais precoce o uso de eculizumabe no pós-transplante melhores os resultados. Assim segundo o KDIGO³ os pacientes com diagnóstico de SHUa devem ser tratados primariamente com eculizumabe sendo a plasmaférese e/ou plasma menos efetivos em tratar a recorrência da MAT. Apesar destas recomendações o uso de eculizumabe em países de renda média como o Brasil ainda é um desafio.

No Brasil a primeira utilização ocorreu após a data de aprovação do FDA e EMA na Europa com o primeiro caso de uso profilático relatado na nossa coorte no ano de 2011.

Mesmo sem aprovação da agência reguladora brasileira (ANVISA) houve utilização de eculizumabe no Brasil de forma bastante ágil por doação temporária da empresa farmacêutica Alexion.⁵⁹ A quase totalidade dos casos analisados nesta coorte tiveram uso inicial por doação temporária (92% dos casos) seguido do acesso da medicação por ordem judicial. A droga foi registrada pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em março de 2017.⁶⁰ Apesar do registro da medicação as doações de caráter emergencial pela empresa Alexion Farmacêutica foram canceladas no ano de 2019 e o acesso a droga a partir desta data foi exclusivamente por processo judicial. Estimulados pela sociedade foi solicitado um parecer da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (CONITEC) para incorporação da medicação no Sistema Único de Saúde (SUS). Entretanto, no ano de 2019, a CONITEC concluiu pela não incorporação do eculizumabe ao sistema público de saúde em parte devido ao alto custo desta terapia.⁴⁵ Desta forma, atualmente no Brasil a única possibilidade de acesso a medicação é por via judicial, um processo moroso que atrasa o início do tratamento.⁶¹ Apesar destas dificuldades, a elevada utilização de eculizumabe na presente coorte (71%), possivelmente reflete a estrutura do serviço de transplantes no Brasil que está ligado a centros universitários, facilitando a investigação de patologias raras. Outra possível explicação foi o acesso ao eculizumabe por doação temporária até o ano de 2019. A despeito do grande intervalo temporal considerado neste estudo, a quase totalidade dos casos (95%) foram contemporâneos ocorrendo após o ano de 2011. Houve apenas dois pacientes (5% da amostra) com diagnóstico anterior ao de 2010 onde não havia possibilidade de tratamento com os inibidores do complemento.

A despeito de todas estas dificuldades de acesso a medicação no Brasil, o efeito do eculizumabe na prevenção da recorrência de MAT foi claramente demonstrado no presente estudo apesar de algumas limitações como o desenho não randomizado e a indicação do uso mediante a disponibilidade de acesso (doação ou via judicial). Entretanto, este estudo reflete dados de vida real que são úteis para avaliar doenças raras onde um desenho randomizado nem sempre é possível.^{62,63}

Ademais não houve diferenças nas principais características demográficas entre os grupos sem tratamento, de tratamento e de profilaxia com eculizumabe.

O impacto destas informações é relevante para o Brasil que se posiciona como o maior país em número de transplantes realizados pelo sistema público de Saúde (SUS)⁶⁴ e reserva para este programa um orçamento anual em torno de 1 bilhão de reais.⁶⁴ Neste contexto o uso de uma medicação com alto custo como o eculizumabe cujos gastos do governo brasileiro em sua aquisição no ano de 2016 foram de R\$ 624.621.376,84 (60% do orçamento anual destinado ao transplante) pode prejudicar a sustentabilidade do programa.⁴⁵ Desta forma impõem-se um dilema ético sobre o uso de uma medicação de alto custo, porém com grande eficácia. Estudos de custo efetividade demonstraram que o uso de eculizumabe por tempo indeterminado não foi custo-efetivo no pós-transplante renal. Em contraponto o uso por curto período com infusão adicional em casos de recidiva se demonstrou custo efetivo resultando num QALY incremental de 9.55.⁶⁵ Apesar da indefinição sobre a interrupção do uso de eculizumabe no pós-transplante⁴⁷, parece racional propor seu uso por um curto período somado aos episódios de recidivas, frente a não oferecer tratamento com inibidor do complemento. Esta estratégia poderia beneficiar os pacientes com SHUa através do fornecimento de uma medicação comprovadamente eficaz sem onerar excessivamente o serviço público de saúde, em especial em países de baixa renda.

Segundo o estudo STOPECU⁶⁶ em um trabalho prospectivo com 55 pacientes com diagnóstico de SHUa em rins nativos que foram submetidos a descontinuação do eculizumabe, foi observado uma recidiva da doença de 23%. Porém naqueles que não foi identificada nenhuma variante genética houve uma ótima evolução renal, sem nenhuma recidiva mesmo após descontinuação da droga em 2 anos de seguimento, sendo razoável considerar que a descontinuação da medicação é segura baseada em perfil de variante genética.

A mortalidade seguiu o mesmo padrão observado para a recidiva de MAT, sendo maior no grupo sem tratamento, intermediária no grupo de tratamento e menor no grupo de profilaxia com eculizumabe (100% de sobrevida). Os casos de óbito observados no grupo sem tratamento foram mais precoces e possivelmente relacionados a atividade descontrolada do sistema complemento. A mortalidade intermediária foi observada no grupo de tratamento e pode se justificar pelo uso mais tardio do inibidor do complemento devido ao retardo entre o

diagnóstico e a disponibilidade da medicação a semelhança do que foi reportado no registro de SHUa.³⁹ A melhor sobrevida foi observada no grupo de profilaxia que recebeu a medicação de forma planejada. Não houve diferenças significativas nas análises de sobrevida possivelmente devido ao tamanho da amostra.

Outro ponto deste estudo foi a elevada taxa de rejeição celular aguda no primeiro ano de transplante atingido até 67% no grupo que não recebeu eculizumabe e 35% no grupo de tratamento. Este fato pode ser atribuído a conversão ou redução da imunossupressão no momento da apresentação clínica de MAT, como a redução ou suspensão do inibidor de calcineuria.³² Corroborando este fato, o grupo de profilaxia no qual rotineiramente não são feitas modificações na imunossupressão, não houve episódios de rejeição. Quanto a gravidade dos episódios de rejeição, apesar de não haver comprovação por biópsia de todos os casos, a resposta ao tratamento com corticóide e a ausência de anticorpo antidoador reforçam se tratar de possíveis episódios de rejeições mediada por células T.

Outra importante informação foram as análises genéticas que podem ser usadas para conhecer o perfil genético da população brasileira reconhecida por altas taxas de miscigenação.⁶⁷ A dificuldade de realização de exames genéticos num país de renda média como o Brasil se reflete nesta casuística onde 50% da amostra não teve acesso a teste de análise genética. Dos casos que foram submetidos a teste de análise genética, em 26% não foi encontrada variante, semelhante a literatura que reporta taxas de 30-40%.¹⁵ Daqueles que apresentavam variantes, a mais frequente foi a do fator H, a semelhança do reportado por outros autores.^{34,21} Encontramos uma maior frequência de variantes relacionadas ao sistema complemento como CFHR1-CFHR3 e CFHR5 nesta coorte a semelhança de outra coorte brasileira como Palma et al⁵⁵. Adicionalmente foram encontrados dois casos com variantes relacionada ao sistema de coagulação (trombomodulina) relacionados a SHUa.⁶⁸ Nos casos analisados não houve possibilidade de dosagem do anticorpo antifator H porque estes exames não estão disponíveis no Brasil.

Limitações do estudo

Este é um estudo observacional que apresenta como limitação a análise retrospectiva. O melhor desenho para a comparação entre os desfechos seria um estudo randomizado que, entretanto, não pode ser realizado pela natureza da doença rara. O acesso a medicação não foi homogêneo em cada centro, variando segundo protocolo local e disponibilidade de doação temporária do inibidor específico do complemento.

Como avaliamos uma série histórica, foram incluídos casos de diferentes linhas temporais. Entretanto, excluindo 2 pacientes com diagnóstico anterior ao ano de 2010 os demais casos foram contemporâneos.

Pelo tamanho da amostra não foi possível adicionar outras variáveis de confusão nas análises de Cox ou realizar estratificações pelo tipo de variante genética.

Apesar das limitações, este é o primeiro estudo de uma coorte de SHUa no transplante renal na população brasileira. Num país de recursos limitados e com um grande programa público de transplantes, analisar a resposta ao tratamento do eculizumabe é de fundamental importância para definir políticas de saúde pública.

Conclusões

A perda do enxerto por MAT na ausência do uso de inibidor do complemento foi elevada na coorte de pacientes transplantados renais. Isto reforça a necessidade do uso de eculizumabe em pacientes transplantados renais com diagnóstico de SHUa tanto para o uso profilático quanto terapêutico. Houve uma tendência a melhores resultados para o uso do eculizumabe profilático resultando em melhor sobrevida do paciente. São necessários estudos de custo efetividade e de descontinuidade para avaliar o impacto financeiro da utilização do eculizumabe no transplante renal especialmente em países de baixa a média renda.

Referências Bibliográficas

1. Tait BD, Susal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FH, Reed EF, Bray RA, Campbell P, Chapman JR, Coates PT, Colvin RB, Cozzi E, Doxiadis II, Fuggle SV, Gill J, Glotz D, Lachmann N, Mohanakumar T, Suciu-Foca N, Sumitran-Holgersson S, Tanabe K, Taylor CJ, Tyan DB, Webster A, Zeevi A, Opelz G. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*. 2013 Jan 15;95(1):19-47. doi:10.1097/TP.0b013e31827a19cc.
2. Requião-Moura LR, Durão Junior Mde S, Matos AC, Pacheco-Silva A. Ischemia and reperfusion injury in renal transplantation: hemodynamic and immunological paradigms. *Einstein (São Paulo)*. 2015 Jan-Mar;13(1):129-35. doi:10.1590/S1679-4582015RW3161.
3. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bachi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodríguez de Córdoba S, Roumenina LT, Sethi S, Smith RJ. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91(3):539-551. doi:10.1016/j.kint.2016.10.005
4. Laurence J, Haller H, Mannucci PM, Nangaku M, Praga M, de Córdoba SR. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): Essential aspects of an accurate diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2016;14(11):2-15.
5. Gasser von C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oeschlin R. Hemolytisch-urämische Syndrome: Bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1955; N38-39:905-909.
6. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, Grinyó JM, Macía M, Mendizábal S, Praga M, Román E, Torra R, Valdés F, Vilalta R, Rodríguez de Córdoba S. Revista de la Sociedad Española de Nefrología Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *NEFROLOGÍA*. 2015;3(55):421-447. doi:10.1016/j.nefro.2015.07.005
7. Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood*. 2015;126(22):2459-2465. doi:10.1182/blood-2015-06-640995
8. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman RR, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sheerin NS, Goodship T, Loirat C. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med*. 2013;369:2169-2181. doi:10.1056/NEJMoa1208981

9. Kavanagh D. Mutations in Complement Factor I Predispose to Development of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2150-2155. doi:10.1681/ASN.2005010103
10. Fremeaux-Bacchi V. Genetic and Functional Analyses of Membrane Cofactor Protein (CD46) Mutations in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):2017-2025. doi:10.1681/ASN.2005101051
11. Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey M, Blouin J, Vigneau C, Kuypers D, Loirat C, Rondeau E, Fridman WH. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet*. 2004;41(6):e84. doi:10.1136/jmg.2004.019083
12. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, Del-Favero J, Plaisance S, Claes B, Lambrechts D, Zoja C, Remuzzi G, Conway EM. Thrombomodulin Mutations in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361(4):345-357. doi:10.1056/nejmoa0810739
13. Fakhouri F, Zuber J, Freumeaux-Bacchi V, Loirat C. Hemolytic uremic syndrome. *Lancet*. 2017 Aug 12;390(10095):648. doi:10.1016/S0140-6736(17)30062-4
14. Coppo P, Schwarzing M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, Poullin P, Malot S, Vanhille P, Azoulay E, Galicier L, Lemiale V, Mira JP, Ridel C, Rondeau E, Pourrat J, Girault S, Saheb S, Wolf M, Veyradier A. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: The French TMA reference center experience. *PLoS One*. 2010;5(4). doi:10.1371/journal.pone.0010208
15. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, Moulin B, Sevais A, Provot F, Rostaing L, Burtey S, Niaudet P, Deschênes G, Lebranchu Y, Zuber J, Loirat C.. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: A nationwide french series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):554-562. doi:10.2215/CJN.04760512
16. Inward C. Haemolytic uraemic syndrome. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2008;18(8):364-368. doi:10.1016/j.paed.2008.05.002
17. Haller H. Thrombotic microangiopathy and the kidneys. *Nephrologie*. 2019;14(2):100-107. doi:10.1007/s11560-019-0320-4
18. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):622-633. doi:10.1038/nrneph.2012.195
19. Delmas Y, Vendrely B, Clouzeau B, Bachir H, Bui HN, Lacraz A, Hérou S, Bordes C, Reffet A, Llanas B, Skopinski S, Rolland P, Gruson D, Combe C. . Outbreak of Escherichia coli O104:H4 haemolytic uraemic syndrome in France: Outcome with eculizumab. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(3):565-572. doi:10.1093/ndt/gft470
20. George JN. Cobalamin C deficiency-associated thrombotic microangiopathy: Uncommon or unrecognised? *Lancet*. 2015;386(9997):1012. doi:10.1016/S0140-6736(15)00077-X

21. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V, French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):643-657. doi:10.1038/nrneph.2012.214
22. Ernandes Neto M, Soler L de M, Gallindo Vasconcelos HV, dos Santos DC, Viero RM, Modelli de Andrade LG. Histopathological features of thrombotic microangiopathies in renal biopsies. *J Nephropathol*. 2019;8(3):27-27. doi:10.15171/jnp.2019.27
23. Verhave JC, Wetzels JFM, Van De Kar NCAJ. Novel aspects of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:iv131-iv141. doi:10.1093/ndt/gfu235
24. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Ganba S, daina E, Fenili c, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, donadelli R, maranta R, ban der Meer I, Conway EM, Zipfel PF, Goodship TH, Remuzzi G. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844-1859. doi:10.2215/CJN.02210310
25. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, Coppo R, Emma F, johnson S, Karpman D, Landau D, Langman CB, Lapeyraque AL, Licht C, Nester C, Pecoraro C, Riedl M, nad de Kar NC, van de Walle J, Vivarelli M, Frémeaux-Bacchi V, HUS International. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(1):15-39. doi:10.1007/s00467-015-3076-8
26. Sheerin NS, Kavanagh D, Goodship THJ, Johnson S. A national specialized service in England for atypical haemolytic uraemic syndrome-the first year's experience. *Qjm*. 2016;109(1):27-33. doi:10.1093/qjmed/hcv082
27. Mallett A, Hughes P, Szer J, Tuckfield A, Van Eps C, campbell SB, Hawley C, Burke J, Kausman J, Hewitt I, Parnham A, Ford S, Isbel N. Atypical haemolytic uraemic syndrome treated with the complement inhibitor eculizumab: The experience of the Australian compassionate access cohort. *Intern Med J*. 2015;45(10):1054-1065. doi:10.1111/imj.12864
28. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Furman RR, Gaber OA, Goodship T, Herthelius M, Hourmant M, Legendre CM, Remuzzi G, Sheerin N, Trivelli A, Loirat C. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015;87(5):1061-1073. doi:10.1038/ki.2014.423
29. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman RR, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nürnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin NS, Trivelli A, Zimmerhackl LB, Goodship T, Loirat C. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2169-2181. doi:10.1056/NEJMoa1208981

30. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning P, Lieberman KV, Maringhini S, Pape L, Rees L, van de Kar NC, Vande Walle J, Ogawa M, Bedrosian CL, Licht C. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2016;89(3):701-711. doi:10.1016/j.kint.2015.11.026
31. Walle J Vande, Delmas Y, Ardissino G, Wang J, Kincaid JF, Haller H. Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *J Nephrol.* 2017;30(1):127-134. doi:10.1007/s40620-016-0288-3
32. de Andrade LGM, Contti MM, Nga HS, Bravin AM, Takase HM, Viero RM, da Silva TN, Chagas KN, Palma LMP. Long-term outcomes of the Atypical Hemolytic Uremic Syndrome after kidney transplantation treated with eculizumab as first choice. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188155. doi:10.1371/journal.pone.0188155
33. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, Loirat C, Fremieux-Bacchi V, Legendre C. REVIEWS New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(1):23-35. doi:10.1038/nrneph.2010.155
34. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, Heyne N, Ardissino G, Chatelet V, Noël LH, Hourmant M, Niaudet P, Frémeaux-Bacchi V, Rondeau E, Legendre C, Loirat C; French Study Group for Atypical HUS. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(12):3337-3354. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04252.x
35. Kavanagh D, Raman S, Sheerin N. Management of hemolytic uremic syndrome. *Prime Rep.* 2014;6(3):e115-e135. doi:10.12703/P6-119
36. Farmac A, Importa B, Solu VL. Strensiq®(asfotase alfa). Healthcare professional package insert. Alexion Farmacêutica Brasil Importação e Distribuição de Produtos e Serviços de Administração de Vendas Ltda. Brazil.
37. Matar D, Naqvi F, Racusen LC, Carter-Monroe N, Montgomery RA, Alachkar N. Atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. *Transplantation.* 2014 Dec 15;98(11):1205-12. doi: 10.1097/TP.0000000000000200.
38. Barnett AN, Asgari E, Chowdhury P, Sacks SH, Dorling A, Mamode N. The use of eculizumab in renal transplantation. *Clin Transplant.* 2013 May-Jun;27(3):E216-29. doi: 10.1111/ctr.12102.
39. Siedlecki AM, Isbel N, Vande Walle J, James Eggleston J, Cohen DJ; Global aHUS Registry. Eculizumab Use for Kidney Transplantation in Patients With a Diagnosis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Kidney Int Reports.* 2019;4(3):434-446. doi:10.1016/j.ekir.2018.11.010
40. Palma LM, Langman CB. Critical appraisal of eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome. *J Blood Med.* 2016 Apr 12;7:39-72. doi: 10.2147/JBM.S36249.

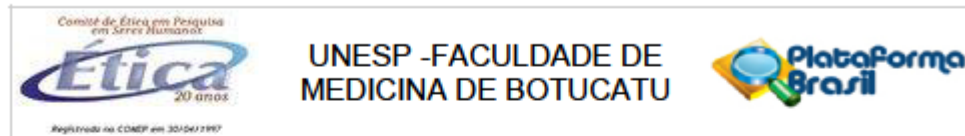
41. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, van der Meer I, Conway EM, Zipfel PF, Goodship TH, Remuzzi G. Relative Role of Genetic Complement Abnormalities in Sporadic and Familial aHUS and Their Impact on Clinical Phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;(10):1844-1859. doi:10.2215/CJN.02210310
42. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, van de Kar NCAJ. Correction to: Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol*. 2019 Apr;34(4):741-742. doi: 10.1007/s00467-018-4186-x.
43. Feitz WJC, van de Kar NCAJ, Orth-Höller D, van den Heuvel LPJW, Licht C. The genetics of atypical hemolytic uremic syndrome. *Med Genet*. 2018;30(4):400-409. doi: 10.1007/s11825-018-0216-0. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30930551; PMCID: PMC6404389.
44. Decreto n° 2268- 30 de junho de 1997- DOU123, de 01/07/1997. Regulamenta a Lei n° 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento, e dá outras providências.
45. Caetano R, Rodrigues PHA, Corrêa MCV, Villardi P, Osorio-de-Castro CGS. The case of eculizumab: Litigation and purchases by the Brazilian ministry of health. *Rev Saude Publica*. 2020;54:1-11. doi:10.11606/S1518-8787.2020054001693
46. Macia M, de Alvaro Moreno F, Dutt T, Fehrman I, Hadaya K, Gasteyger C, Heyne N. Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J*. 2017 Jun;10(3):310-319. doi: 10.1093/ckj/sfw115.
47. Ardissino G, Testa S, Possenti I, Tel F, Paglialonga F, Salardi S, Tedeschi S, Belingheri M, Cugno M. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis*. 2014 Oct;64(4):633-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.434.
49. Hollenbeck M, Kutkuhn B, Aul C, Leschke M, Willers R, Grabensee B. Haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic-thrombocytopenic purpura in adults: clinical findings and prognostic factors for death and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Jan;13(1):76-81. doi: 10.1093/ndt/13.1.76.
50. Meehan SM, Kremer J, Ali FN, Curley J, Marino S, Chang A, Kadambi PV. Thrombotic microangiopathy and peritubular capillary C4d expression in renal allograft biopsies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Feb;6(2):395-403. doi: 10.2215/CJN.05870710.
51. Laboratories KD, Genetics M, Health O, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(S261):134-134. doi:10.1111/aos.13972_502
52. Loupy MHA, Roufosse CLC, Seron DGD, Halloran BJNPF, Colvin RB, Akalin E, Alachkar N, Bagnasco S, Bouatou Y, Becker JU, Cornell LD, Duong van Huyen JP, Gibson IW, Kraus ES, Mannon RB, Naesens M, Nickleit V, Nickerson P, Segev DL, Singh HK, Stegall

- M, Randhawa P, Racusen L, Solez K, Mengel M. The Banff 2017 Kidney Meeting Report : Revised diagnostic criteria for chronic active T cell – mediated rejection , antibody- - mediated rejection , and prospects for integrative endpoints for generation clinical trials. *Am J Transplant*.2018; 18(2):293-307.doi:10.1111/ajt.14625
53. Benjamini Y, Heller R. Screening for partial conjunction hypotheses. *Biometrics*. 2008;64(4):1215-1222. doi:10.1111/j.1541-0420.2007.00984.x
54. Zuber J, Quintrec M Le, Krid S. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012(12):3337-54. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04252.x
55. Palma LMP, Eick RG, Dantas GC, Tino MKS, de Holanda MI; Brazilian Thrombotic Microangiopathy and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Study Group (aHUS Brazil). Atypical hemolytic uremic syndrome in Brazil : clinical presentation , genetic findings and outcomes of a case series in adults and children treated with eculizumab. *Clin Kidney J*. 2020 Jun 22;14(4):1126-1135. doi:10.1093/ckj/sfaa062
56. Gonzalez Suarez ML, Thongprayoon C, Mao MA, Leeaphorn N, Bathini T, Cheungpasitporn W. Outcomes of Kidney Transplant Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Treated with Eculizumab: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019 Jun 27;8(7):919. doi: 10.3390/jcm8070919.
57. Alexion Farmacêutica Brasil Importação e Distribuição de Produtos e Serviços de Administração de Vendas Ltda. Brazil. Available from: https://alexion.com/documents/port/port_soliris_bula_profissional_comercial.
58. Zuber J, Frimat M, Caillard S, Kamar N, Gatault P, Petitprez F, Couzi L, Jourde-Chiche N, Chatelet V, Gaisne R, Bertrand D, Bamoulid J, Louis M, Sberro Soussan R, Navarro D, Westeel PF, Frimat L, Colosio C, Thierry A, Rivalan J, Albano L, Arzouk N, Cornec-Le Gall E, Claisse G, Elias M, El Karoui K, Chauvet S, Coindre JP, Rerolle JP, Tricot L, Sayegh J, Garrouste C, Charasse C, Delmas Y, Massy Z, Hourmant M, Servais A, Loirat C, Fakhouri F, Pouteil-Noble C, Peraldi MN, Legendre C, Rondeau E, Le Quintrec M, Frémeaux-Bacchi V. Use of highly individualized complement blockade has revolutionized clinical outcomes after kidney transplantation and renal epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(12):2449-2463. doi:10.1681/ASN.2019040331
59. Boff SO, Fortes VB, Freitas CO de A. Proteção de dados e privacidade. Rio de Janeiro: Lumen Juris, 2018.
60. Compassionate access eculizumab. Alexion company's Global Access to Medicines ("GATM") program. Available from: <https://alexion.com/our-commitment/global-access-to-medicines-program>
61. Teodoro CRDS, Caetano R, Godman B, Dos Reis ALA, Maia AA, Ramos MCB, Osorio-de-Castro CGS. Federal procurement of unlicensed medicines in Brazil; findings and implications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017 Dec;17(6):607-613. doi: 10.1080/14737167.2017.1311209.

62. Frieden TR. Evidence for Health Decision Making - Beyond Randomized, Controlled Trials. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):465-475. doi: 10.1056/NEJMra1614394.
63. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, LaVange L, Marinac-Dabic D, Marks PW, Robb MA, Shuren J, Temple R, Woodcock J, Yue LQ, Califf RM. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*. 2016 Dec 8;375(23):2293-2297. doi: 10.1056/NEJMs1609216.
64. Foresto RD, Pestana JOM, Silva HT. Brasil: The leading public kidney transplant program worldwide. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(6):708-709. doi:10.1590/1806-9282.66.6.708
65. van den Brand JA, Verhave JC, Adang EM, Wetzels JFM. Cost-effectiveness of eculizumab treatment after kidney transplantation in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(1):i115-i122. doi:10.1093/ndt/gfw353
66. Fakhouri F, Fila M, Hummel A, Ribes D, Sellier-Leclerc AL, Ville S, Pouteil-Noble C, Coindre JP, Le Quintrec M, Rondeau E, Boyer O, Provôt F, Djeddi D, Hanf W, Delmas Y, Louillet F, Lahoche A, Favre G, Châtelet V, Launay EA, Presne C, Zaloszc A, Caillard S, Bally S, Raimbourg Q, Tricot L, Mousson C, Le Thuaut A, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood*. 2021 May 6;137(18):2438-2449. doi: 10.1182/blood.202009280.
67. Ventura Santos R, Da Silva GO, Gibbon S. Pharmacogenomics, human genetic diversity and the incorporation and rejection of color/race in Brazil. *Biosocieties*. 2015;10(1):48-69. doi:10.1057/biosoc.2014.21
68. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, Del-Favero J, Plaisance S, Claes B, Lambrechts D, Zoja C, Remuzzi G, Conway EM. Thrombomodulin Mutations in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361(4):345-357. doi:10.1056/nejmoa0810739

ANEXOS

Parecer do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de Coorte Brasileira de Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica em Transplante Renal

Pesquisador: HONG SI NGA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 94087118.6.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.810.751

Apresentação do Projeto:

A Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU) é uma complicação de diarreias infecciosas que acarreta insuficiência renal de gravidade variável, com eventual necessidade de transplante renal. Nesses casos, existe a possibilidade de recorrência da SHU no período pós-transplante. Os pesquisadores pretendem identificar todos os casos transplantados até o momento em serviços de saúde brasileiros e realizar estudo de coorte retrospectiva para avaliar conduta e evolução. Estima-se a inclusão de 50 casos.

Objetivo da Pesquisa:

Caracterizar casos de Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU) ocorrendo em pré ou pós-transplante renal, a conduta terapêutica e evolução.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são mínimos, pelo caráter retrospectivo e manutenção de confidencialidade. Os benefícios são indiretos, com o melhor conhecimento sobre a SHU.

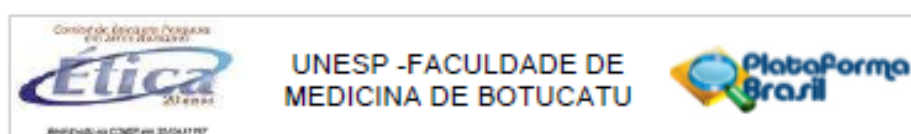
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pesquisadores apresentam o projeto, mas ainda não selecionaram centros co-participantes, sendo o estudo ainda restrito ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentam-se os termos requeridos. Solicita-se dispensa do TCLE pelo caráter retrospectivo e

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 CEP: 18.618-970
E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.010.751

difficuldade de obtenção.

Recomendações:

Recomenda-se Incluir através de emenda os coparticipantes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto de pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 06 de agosto de 2018, o projeto encontra-se APROVADO, sem necessidade de envio à CONEP.

No entanto, Informamos que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o "Relatório Final de Atividades", na forma de "Notificação", via sistema Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB - INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO - 1080307.pdf	02/07/2018 07:51:27		Aceito
Folha de Rosto	PlataformaBrasil58HongSiNga_atual_2018.Pdf	02/07/2018 07:45:46	HONG SI NGA	Aceito
Outros	TermoDeAnuencialInstitucionalhong.pdf	02/07/2018 07:43:04	HONG SI NGA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa.docx	23/02/2018 11:26:09	HONG SI NGA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	23/02/2018 11:16:15	HONG SI NGA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-070
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br

Página 02 de 03

Carta aos Centros de Transplantes



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



Aos colegas Nefrologistas,

Convidamos por meio desta a participação do projeto de pesquisa intitulado "Estudo de Coorte Brasileira de Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica em Transplante Renal", que será realizado pela pesquisadora Hong Si Nga, na Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, sob orientação do Prof. Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade. O projeto em questão está inscrito na PLATAFORMA BRASIL e já aprovado pelo COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CAAE: 94087118.6.0000.5411, Número do Parecer: 2.810.751).

É um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico. Os objetivos deste estudo são reunir os dados de pacientes transplantados renais do Brasil, com diagnóstico de SHUA realizado tanto no pré-transplante quanto no pós-transplante renal e avaliar a incidência da doença no Brasil e caracterizar seu perfil epidemiológico, suas formas de diagnóstico, formas de tratamento, presença ou não de mutações genéticas, evolução e desfecho.

Para os centros que se dispuserem a fazer parte do estudo e colaborarem para elaboração do projeto será entregue uma planilha organizada para preenchimento de dados dos referidos pacientes.

Para os centros que contribuírem com nosso projeto, oferecemos a co-autoria da publicação fruto deste projeto.

Agradecemos desde já a atenção e colaboração de todos,

Hong Si Nga e Luís Gustavo Modelli de Andrade

Faculdade de Medicina de Botucatu – Departamento de Clínica Médica
Distrito de Rubião Júnior, s/n CEP 18618-970 Botucatu, São Paulo, Brasil
Tel./Fax 55 14 3811 6213



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



TERMO DE PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA

Eu, _____ (nome do colaborador), CPF: _____, concordo em participar do Projeto de Pesquisa intitulado "Estudo de Coorte Brasileira de Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica em Transplante Renal", realizado pela pesquisadora Hong Si Nga, CPF:325.218.488-59, na Faculdade de Medicina de Botucatu–UNESP, sob orientação de Luís Gustavo Modelli de Andrade. O projeto em questão está inscrito na PLATAFORMA BRASIL e já aprovado pelo COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CAAE: 94087118.6.0000.5411, Número do Parecer:2.810.751). Estou ciente que participarei como colaborador deste projeto, oferecendo dados de (_____) paciente(s), com diagnóstico de Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica que teve/tiveram o diagnóstico realizado no pré-transplante ou no pós-transplante renal. Esses dados foram coletados por mim através de instrumento de pesquisa específico oferecido pela pesquisadora. Estou ciente que caso minha casuística não se adeque aos critérios de inclusão ou exclusão da pesquisa, serei informado através de meu endereço eletrônico que não participarei da pesquisa e, consequentemente sua publicação. Sendo possível minha colaboração nesse projeto, serei incluído na publicação fruto dessa pesquisa na qualidade de co-autor.

Faculdade de Medicina de Botucatu – Departamento de Clínica Médica
Distrito de Rubião Júnior, s/n CEP 18618-970 Botucatu São Paulo Brasil
Tel./Fax 55 14 3811 6213

Formulário de Coleta de Dados

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DO ESTUDO:

"Estudo de Coorte Brasileira de Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica em Transplante Renal "

Pesquisador: Hong Si Nga

Orientação: Luis Gustavo Modelli de Andrade

1-Dados do paciente

- Nome (iniciais):
- Sexo:
- Idade:
- Cor:
- Painel:
- Doença de base:
- Comorbidades:
- Método de diálise:
- Tempo de diálise:
- Número de gestações:

2-Características do transplante:

- Data do transplante:
- Doador (vivo ou falecido):
- Sexo doador:
- Causa morte doador:
- Cr final doador:
- Tempo de isquemia fria:
- DGF (sim ou não):
- DGF (número de dias):

-Número de dias de internação;

-Cr alta:

-Mismatches:

3-Imunossupressão:

-Indução (sim ou não):

-Medição de indução e dose:

-Esquema imunossupressores:

-Nível sérico:

-Conversão:

-Motivo conversão:

-Intercorrencias imunossupressão:

4-Diagnóstico:

-Data diagnóstico:

-Fator desencadeante:

-Infecção:

-Sintomas clínicos:

-DHL:

-Hb/Ht:

-Plaquetas:

-Haptoglobina:

-BT/BI:

-Creatinina:

-Proteinúria:

-Urinal:

-Acometimento outros órgãos:

-Mutação genética:

-Dosagem ADAMST13:

-Teste Shiga toxina:

5-Tratamento:

-Suporte:

-Infecção secundária:

-Mudança Imunossupressão:

-Plasmaféres(sim ou não)

-Plasmaférese(número de sessões):

-Eculizumbe (sim ou não):

-Eculizumabe(tempo de tratamento):

-Intercorrencias tratamento:

6-Evolução:

-Evolução Cr:

-Necessidade de terapia renal substitutiva;

-Evolução Hb/Ht:

-Evolução plaquetas:

-Evolução DHL:

-Evolução haptoglobina:

-Outros:

7-Desfecho:

-Óbito (sim ou não):

-Causa óbito:

-Perda do enxerto (sim ou não):

-Cr final:

Análise de Resíduos da Regressão de Cox

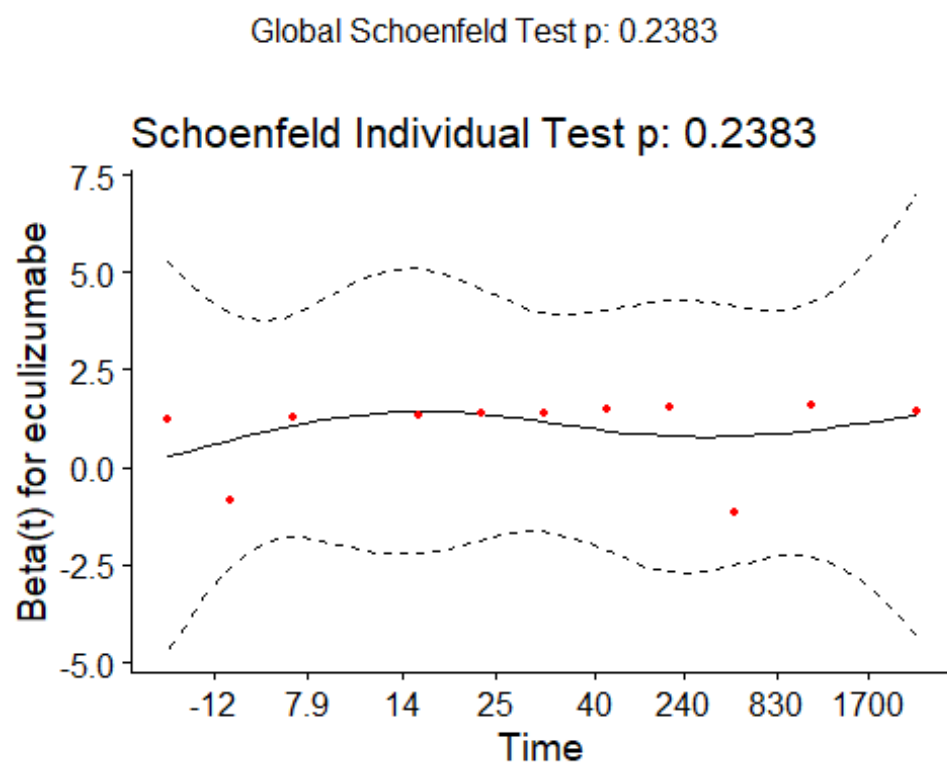


Tabela com Variantes Genéticas

Casos	sexo	Idade (anos)	doença de base	Genes	Descrição genética
1	M	58	nefropatia C3	sem mutação	
2	M	55	nefropatia C3	não realizado	
3	F	24	SHUa	não realizado	
4	M	32	indeterminada	C3	variante heterozigota de C3 c.463A>C p.(Lys155Gln)
5	F	29	indeterminada	CFH	variante heterozigota CFH provavelmente patogénica c.2056+ 1G>A
6	F	29	SHUa	CFH	variante heterozigota CFH provavelmente patogénica c.2056+ 1G>A
7	M	31	indeterminada	sem mutação	
8	M	19	SHUA	CFH	variante CFH c.3148A>T p.(Asn1050tyr)
9	M	21	SHUa	CFH	variante CFH c.3148A>T p.(Asn1050tyr)
10	F	38	indeterminada	sem mutação	
11	F	31	indeterminada	não realizado	
12	F	17	SHUa	CFHR5	variante heterozigota CFHR5 c.1067G>A (p.Arg356His)

13	F	45	indeterminada	sem mutação	
14	F	45	SHUa	não realizado	
15	M	35	indeterminada	CFI, CFB	variante heterozigota CFI c.[1246A>C(;)1071T>G]; p.[Ile416Leu) (;) (Ile357Met)] variante heterozigota CFB c.1505T>C;p.(Ile502Thr)
16	M	33	indeterminada	sem mutação	
17	F	48	indeterminada	não realizado	
18	M	32	GNC	CFI,CFHR1,CFHR3	variante heterozigota CFI c.1246A>C(p.Ile416Leu), larga deleção heterozigotica englobando todo gene CFHR1 e CFHR3
19	F	45	GNC	não realizado	
20	F	16	SHua	CFH, CFI	variante heterozigota patogênica CFH c.3628C>T p.(Arg1210Cys), variante heterozigota CFI de significado incerto c.502A>G p.(Arg168Gly)
21	F	19	SHUa	CFHR5, THBD	variante heterozigota CFHR5 c.432A>T;p.(Lys144Asn), variante heterozigota THBD c.40G>A;p.(Gly14Ser)
22	F	26	indeterminada	não realizado	
23	F	30	SHUa	não realizado	
24	F	36	SHUa	CFHR5, CFHR1	variante heterozigota CFHR5 c.254-2_266dup p.(Ser88_Phe89ins-LeuGlyMetCysSer)/ CFHR1 (MLPA)

25	M	29	indeterminada	não realizado	
26	F	26	indeterminada	não realizado	
27	F	27	indeterminada	não realizado	
28	F	29	SHUa	não realizado	
29	F	42	GNC	não realizado	
30	F	45	indeterminada	não realizado	
31	F	29	GNC	CFHR1 e CFHR3	deleção heterozigota englobando os genes CFHR1 e CFHR3
32	M	29	GNC	não realizado	
33	M	18	indeterminada	não realizado	
34	F	23	indeterminada	não realizado	
35	F	45	indeterminada	CFHR1 e CFHR3	deleção homozigota englobando os genes CFHR1 e CFHR3
36	M	40	indeterminada	não realizado	
37	F	21	indeterminada	não realizado	
38	M	20	SHUa	THBD, PLG	variante heterozigota THBD c.1208G>a p. (Arg403Lys)/ variante heterozigota PLG c.758g>A p.(arg253His)

Journal of Nephrology

Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: analysis of the Brazilian Atypical Hemolytic Uremic Syndrome cohort --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	JNEP-D-21-00424
Full Title:	Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: analysis of the Brazilian Atypical Hemolytic Uremic Syndrome cohort
Article Type:	Original Article
Funding Information:	
Keywords:	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome; Thrombotic Microangiopathy; Kidney Transplantation; eculizumab
Abstract:	Background : Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) is an ultrarare disease that leads to kidney graft failure due to ongoing Thrombotic Microangiopathy (TMA). The aim was evaluating the frequency of TMA after kidney transplantation in patients with aHUS in a Brazilian cohort stratified by the use of the specific complement-inhibitor eculizumab. Methods: This was a multicenter retrospective cohort study including kidney transplant patients diagnosed with aHUS. We collected data from 118 transplant centers in Brazil concerning aHUS transplanted patients between 01/01/2007 and 12/31/2019. Patients were stratified into three groups: no use of eculizumab (No Eculizumab Group), use of eculizumab for treatment of after transplantation TMA (Therapeutic Group), and use of eculizumab for prophylaxis of aHUS recurrence (Prophylatic Group). Results: Thirty-eight patients with aHUS who received kidney transplantation were enrolled in the study. Patients' mean age was 30 years (24-40), and the majority of participants was women (63% of cases). In the No Eculizumab Group (n=11), there was a 91% graft loss due to the TMA. The hazard ratio of TMA graft loss was 0.07 [0.01-0.55], $p = 0.012$ in the eculizumab Prophylatic Group and 0.04 [0.00 - 0.28], $p = 0.002$ in the eculizumab Therapeutic Group. Conclusion: The TMA graft loss in the absence of a specific complement-inhibitor was higher among the Brazilian cohort of kidney transplant patients. This finding reinforces the need of eculizumab use for treatment of aHUS kidney transplant patients. Cost optimization analysis and the early access to C5 inhibitors are suggested, especially in low-medium income countries
Corresponding Author:	Luis Gustavo Modelli Modelli de Andrade Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho Faculdade de Medicina Campus de Botucatu BOTUCATU, SP BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho Faculdade de Medicina Campus de Botucatu
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Hong Si Nga, doctor
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Hong Si Nga, doctor
	Lilian Monteiro Pereira Palma, doctor
	Miguel Ernandes-Neto, Doctor
	Ida Maria Maximina Fernandes-Charpiot, doctor
	Valter Duro Garcia, Doctor
	Roger Kist, Doctor

	Silvana Maria Carvalho Miranda, Doctor
	Pedro Augusto Macedo Souza, Doctor
	Gerson Marques Pereira Jr, Doctor
	Luis Gustavo Modelli Modelli de Andrade
Order of Authors Secondary Information:	
Author Comments:	Dear Editor, We are submitting the manuscript “Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: analysis of the Brazilian Atypical Hemolytic Uremic Syndrome cohort” for consideration. This study is a Multicenter retrospective cohort study including kidney transplant patients diagnosed with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS). We aimed to evaluate the frequency of thrombotic microangiopathy (TMA) after kidney transplantation in patients with aHUS in a Brazilian cohort stratified by the use of the specific complement-inhibitor eculizumab. This is the first study of the Brazilian aHUS cohort in kidney transplantation with total cases of 38 patients. The use of eculizumab in transplantation aim to avoid TMA recurrence was confirmed in the French cohort (1) and another cohort of European and American patients (2). However, there are no studies that report the eculizumab results in a cohort of a low-middle income country with limited resources. We also evaluate the availability of eculizumab in Brazil and its implications to Public Health System. (1). Zuber J, Frimat M, Caillard S et al. Use of highly individualized complement blockade has revolutionized clinical outcomes after kidney transplantation and renal epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome. Journal of the American Society of Nephrology 2019; 30: 2449–2463. (2). Siedlecki AM, Isbel N, Vande Walle J et al. Eculizumab Use for Kidney Transplantation in Patients With a Diagnosis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. Kidney International Reports 2019; 4: 434–446.
Suggested Reviewers:	

Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: analysis of the Brazilian Atypical Hemolytic Uremic Syndrome cohort

Hong Si Nga (0000-0002-1993-0254)^{1#a*},

Lilian Monteiro Pereira Palma (0000-0002-0334-8470)^{2#b};

Miguel Ernandes Neto (0000-0001-7442-3354)^{1#c};

Ida Maria Maximina Fernandes-Charpiot (0000-0001-7011-1222)^{3#d};

Valter Duro Garcia (0000-0002-7394-1501)^{4#e};

Roger Kist (0000-0001-7338-2431)^{4#e};

Silvana Maria Carvalho Miranda (0000-0002-3684-6265)^{5#f};

Pedro Augusto Macedo de Souza (0000-0001-5436-3956)^{5#f};

Gerson Marques Pereira Jr (0000-0002-5716-1185)^{5#f};

Luis Gustavo Modelli de Andrade (0000-0002-0230-0766)^{1#a*}

Authors Affiliations

1. Department of Internal Medicine - UNESP, Univ Estadual Paulista
2. Universidade Estadual de Campinas, Departamento de Pediatria/Hospital de Clínicas, Campinas, SP, Brazil.
3. Transplant Unit São Jose Rio Preto/FAMERP
4. Transplant Unit Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA
5. Santa Casa de Belo Horizonte

Authors Address

#a Current Address: Rubião Jr, s/n – Botucatu/SP. Brazil. ZIP Code: 18.618-687

#b Current Address: R. Alexander Fleming, 79-223 - Cidade Universitária, Campinas/SP. Brazil, ZIP Code: 13083-881

#c Current Address: R. Maestro Cardim, 769 - Bela Vista, São Paulo/SP, ZIP Code: 01323-001

#d Current Address: Av. Brg. Faria Lima, 5544 - Vila Sao Jose, São José do Rio Preto/SP, ZIP Code: 15090-000

#e Current Adress: Rua Professor Annes Dias, 295 - Centro Histórico, Porto Alegre/RS. ZIP Code: 90020-090

#f Current Adress: Av. Francisco Sales, 1111 - Santa Efigênia, Belo Horizonte – MG. ZIP Code: 30150-221

*** Corresponding author**

Luis Gustavo Modelli de Andrade

Email: Gustavo.modelli@unesp.br

Department of Internal Medicine - UNESP, Univ Estadual Paulista

Av. Prof. Montenegro - Distrito de, Botucatu - SP, 18618-687

Declarations

Funding: No funds, grants, or other support was received

Conflict of Interest Statement

L.M.P.P., S.M.C.M, and L.G.M.A. have receive fees as lectures for Alexion Pharmaceuticals, Brazil. All the other authors declared no competing interests.

Data Availability: The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request

Authors' Contributions

This article was conceptualized by H.S.N. and L.G.M.A, who also wrote the first draft of the manuscript. All co-authors were involved with revising the work and provided important intellectual content to the final version. All authors have seen and approved the final version of the manuscript and agreed to be accountable for all aspects of the work

Ethics approval: The study was approved by the Research Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Botucatu-UNESP (CAE#: 2,810,751) and was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki

Abstract

Background: Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) is an ultrarare disease that leads to kidney graft failure due to ongoing Thrombotic Microangiopathy (TMA). The aim was evaluating the frequency of TMA after kidney transplantation in patients with aHUS in a Brazilian cohort stratified by the use of the specific complement-inhibitor eculizumab.

Methods: This was a multicenter retrospective cohort study including kidney transplant patients diagnosed with aHUS. We collected data from 118 transplant centers in Brazil concerning aHUS transplanted patients between 01/01/2007 and 12/31/2019. Patients were stratified into three groups: no use of eculizumab (No Eculizumab Group), use of eculizumab for treatment of after transplantation TMA (Therapeutic Group), and use of eculizumab for prophylaxis of aHUS recurrence (Prophylatic Group).

Results: Thirty-eight patients with aHUS who received kidney transplantation were enrolled in the study. Patients' mean age was 30 years (24-40), and the majority of participants was women (63% of cases). In the No Eculizumab Group (n=11), there was a 91% graft loss due to the TMA. The hazard ratio of TMA graft loss was 0.07 [0.01-0.55], $p = 0.012$ in the eculizumab Prophylatic Group and 0.04 [0.00 - 0.28], $p = 0.002$ in the eculizumab Therapeutic Group.

Conclusion: The TMA graft loss in the absence of a specific complement-inhibitor was higher among the Brazilian cohort of kidney transplant patients. This finding reinforces the need of eculizumab use for treatment of aHUS kidney transplant patients. Cost optimization analysis and the early access to C5 inhibitors are suggested, especially in low-medium income countries.

Keywords: Atypical Hemolytic Uremic Syndrome; Thrombotic Microangiopathy; Kidney Transplantation; eculizumab

Introduction

The atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) is an ultrarare disease with an incidence of approximately 0.5 cases per million inhabitants per year, and more than half of patients affected by this disease have an intrinsic or acquired abnormality related to the complement system[1]. The aHUS is a consequence of the dysregulation of the alternative complement pathway due to genetic factors, such as autoantibodies and mutations in the proteins of the complement system in approximately 60% of cases[2]. The use of plasmapheresis is the primary supportive treatment in suspected aHUS, however, almost 70% of cases progress to renal replacement therapy and death within 3 years after diagnosis[3]. Currently, the treatment of choice[2, 4] for aHUS is the administration of eculizumab, which showed lower rates of relapses and better renal function compared with plasmapheresis.[5–7] The eculizumab is a long-acting humanized monoclonal antibody that inhibits the cleavage of C5 into C5a and C5b and, hence it inhibits deployment of the terminal complement system including the formation of membrane attack complex (C5b-9). The blockade of the terminal complement pathway performed by the drug quickly and sustainably reduces the process of uncontrolled C5 activation[8].

In the scenario of kidney transplantation, prophylaxis of Thrombotic Microangiopathy (TMA) recurrence with plasmapheresis has shown unsatisfactory results with a negative impact on graft and patient survival[9, 10]. The prophylaxis of recurrence with eculizumab was considered more effective and this has been recommended as the first line prevention strategy[11, 12]. However, due to the high cost of this medication, especially in middle-income countries, the evaluation of its effectiveness is extremely important. The primary aim of this study was to evaluate the recurrence of TMA after kidney transplantation in patients with aHUS in a cohort of Brazilian patients who were stratified by the use of the specific complement-inhibitor eculizumab.

Methods

Population

This was a multicenter retrospective cohort study including kidney transplant recipients diagnosed with aHUS. We contacted the 118 transplant centers in Brazil through the Brazilian Transplant Association (ABTO) and invited them to report data on the aHUS transplanted patients. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Botucatu-UNESP (CAE#: 2,810,751) and was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. A standardized data form to collected information was provided for each participating center.

Inclusion criteria: All patients diagnosed with aHUS either as primary disease or after relapsing in a kidney transplantation between January 1st, 2007 and December 31st, 2019. The last follow-up was December 31st, 2020.

Exclusion criteria: Patients who did not fulfill the aHUS diagnostic criteria described below.

Diagnosis of aHUS

The diagnosis of aHUS was performed using the clinical history and laboratory exams compatible with TMA (microangiopathic hemolytic anemia, increased lactate dehydrogenase > 1.5 upper normal limit, thrombocytopenia, and kidney injury), and by excluding drug use, infections, and secondary causes[13, 14]. All cases were submitted to a post transplant renal biopsy which had to be compatible with TMA, characterized by deposition of platelet-rich fibrin or occluding thrombi in at least one glomerulus and/or renal artery or arteriole[15, 16]. In all cases, a diagnosis of antibody-mediated rejection was ruled out by histology and by a negative result of the anti-donor antibody (DSA). The ADAMTS 13 (disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif) activity assay was done in all cases after the year 2011, and values above 5% excluding severe deficiency, i.e., Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. At the time of diagnosis, autoimmune diseases were also ruled out and the viral serology was performed (cytomegalovirus, BK virus, and HIV). The diagnosis of all aHUS was reviewed following the steps suggested by Andrade et al[17]. The demographic data of included cases and genetic analysis are available in the **Attachment Table 1**.

Genetic Analysis

Genetic analysis was performed according to the indication of each center and this was not required for diagnostic confirmation. The most common test was the aHUS panel which comprised the amplification and sequencing of complete regions of genes encoding ADAMTS13, C3, CD46, CFB, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR5, CFI, DGKE, PIGA, THBD, and including 10 bases pairs next to exons. The analyses were performed according to the protocol described by Richards et al[18] .

Donor Specific Antibody (DSA)

Detection of DSA from January 2000 until the end of the study period were conducted for class I in loci A, B, and C, and and for class II loci DP, DQ, and DR using the single antigen by the Luminex technique. A positive result was considered when mean fluorescence intensity (MFI) was greater than 1500 pre-transplant and greater than 300 post-transplant. Before January 2000, the panel was performed using the complement-dependent cytotoxicity (CDC) technique without quantification of specific antibodies.

Immunosuppression

The immunosuppression protocol and choice of induction therapy were defined at each center according to local protocols. The immunosuppression switch after the aHUS diagnosis was managed by each center according to its protocol as part of the aHUS differential diagnosis process.

Treatment of Microangiopathy

For the treatment of TMA, plasmapheresis, plasma infusion, and treatment with specific complement inhibitor (Eculizumab, eculizumab - Soliris®, Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT, USA) were used according to the availability.

Administration of Eculizumab

Patients were stratified into three groups according to the use of eculizumab:

No eculizumab use: patients who did not receive any dose of complement inhibitor before or after transplantation.

Therapeutic Group: patients who received eculizumab at the time of diagnosis of post-transplantation TMA, comprising a loading dose of 900 mg per week for a total of 4 weeks, followed by 1200 mg at week 5 and then 1200mg every 15 days.

Prophylactic Group

Patients who received a 900 mg dose on the day of the surgery before organ transplant reperfusion followed by a 900mg dose after 24 hours, and then 1200mg every 15 days.

Predictor Variables

All data was collected through an unidentified form. Demographics and epidemiological data, transplant characteristics and immunosuppression.

Demographics and epidemiological data, i.e, gender, age at diagnosis, ethnicity, panel reactivity antibody (PRA), underlying kidney disease, presence of comorbidities, dialysis method (peritoneal, hemodialysis or preemptive), time on dialysis, living or deceased donor transplantation, number of HLA mismatches, donor's age and cause of death (when a deceased donor).

Immunosuppression data: induction therapy (basiliximab, thymoglobulin or no induction) and maintenance therapy (combination of calcineurin inhibitor with mycophenolate or azathioprine or the combination of calcineurin inhibitor with mTOR inhibitor).

Acute rejection was clinically presumed (elevation of serum creatinine of at least 20% compared to baseline) or was biopsy-proven within the first year of transplantation. Time lapse between aHUS relapse and acute rejection was calculated. All biopsy-proven rejections were described according to Banff 2017 criteria[19].

TMA recurrence

TMA recurrence was defined as the presence of two or more of the following presentations: 1 - thrombi in renal graft biopsy; 2 - acute kidney injury (> 50% increase in baseline creatinine); 3 - thrombocytopenia (platelet count <150,000/ μ L); 4 – microrangiopathic hemolytic anemia (Hb <10 g/dL, lactate dehydrogenase more than 1.5 times reference upper limit value, consumed haptoglobin, presence of schistocytes in the peripheral blood).

Groups

Three groups were analyzed. Patients with aHUS with the absence of specific treatment, those with aHUS with eculizumab prophylactic treatment, and those with aHUS with eculizumab treatment after transplantation.

No Eculizumab use: patients who did not receive any dose of specific complement-inhibitor.

Prophylactic eculizumab: patients with a pre-transplant aHUS diagnosis who underwent kidney transplantation during eculizumab treatment or who started the medication before graft reperfusion.

Eculizumab treatment: patients who presented TMA in the post-transplant period and received eculizumab for the treatment of recurrence.

Outcome

The primary outcome analyzed was the recurrence of TMA leading to graft loss. Secondary outcomes analyzed were the number of rejection episodes and death.

Statistical analysis

Continuous variables were presented as medians and percentiles (25 and 75%) and categorical variables were expressed as numbers and percentages. Comparisons between groups for continuous variables were made using the Kruskal-Wallis test and for categorical ones, we used the chi-square test. Adjustment test was used for multiple comparisons: False discovery rate correction for multiple testing according to Benjamini & Hochberg (1995)[20].

Kaplan-Meier analysis was constructed to estimate the effect of treatment on the incidence of the outcome (TMA graft loss). Hazard ratio estimates were performed using Cox regression. The validity of the Cox model was assessed by the Schoenfeld residue analysis. The analyzes were made with the software R version 4.0.2 and the survival and gtsummary packages.

Results

Of the 118 kidney transplant centers in Brazil, 6 centers agreed to participate and completed the regulatory procedures and provided data from 45 patients with a presumed diagnosis of aHUS. Of the 45 patients, 7 cases were excluded because they did not fulfill the aHUS criteria (**Figure 1**), that is, presence of antibody-mediated rejection (n=3), thrombotic thrombocytopenic purpura (n=1), and absence of TMA findings at baseline kidney biopsy (n=3). Thus, our final sample included 38 patients (**Fig 01**).

The median age was 30 (24-40) years, with a predominance of females (63%), the most frequent kidney disease was undetermined, and the majority of aHUS patients were transplanted with a deceased donor (68%). The majority were induced with thymoglobulin (61%) and the maintenance immunosuppression was the combination of tacrolimus associated with mycophenolate and prednisone (75%). The median year of aHUS presentation was the year 2015 (2013, 2017) (**Table 1**).

Of the total, 42% underwent plasmapheresis treatment and 71% received eculizumab (26% received plasmapheresis and eculizumab). According to eculizumab stratification, 11 patients were in the No Eculizumab use, 10 were in the Prophylactic Group and 17 were in the Therapeutic Group. The TMA graft loss occurred in 32% of the cases, and 17% of patients died during the study period (**Table 1**).

The analysis of genetic variants was performed in 19 patients (50% of the sample). Negative results were found in 26% of the patients. Among the positive findings, the most frequent variant was detected in Factor H (26%). The variants related to factor H proteins (CFHR5 and CFHR1-CFHR3), Factor I and Thrombomodulin had a frequency of 10.5% each (**Supplementary Fig 01, Supplementary Table 1**). Detailed analyses of the variants are described in the **Supplementary Table 02**.

TMA recurrence

When analyzing the groups, 91% of patients the group that did not receive eculizumab lost the graft due to the aHUS recurrence. In contrast, both groups that received the eculizumab had lower rates of graft loss, 10% in the Prophylactic Group and 5.9% in the Therapeutic Group ($p < 0.001$) (**Table 2**). The acute rejection occurred in 67% of the patients

1 who did not use the eculizumab compared with 0 and 35% in the Prophylactic and Therapeutic
2 groups, respectively ($p = 0.021$) (**Table 2**). The use of eculizumab occurred more recently
3 (2015 for the therapeutic group and 2017 for the prophylactic group) compared with the
4 group that did not receive the drug (2013, $p = 0.07$) (**Table 2**).
5
6
7

8 The incidence of TMA graft loss at 1000 days was respectively in the therapeutic,
9 prophylaxis and no eculizumab groups: 7.6%, 10%, and 86.4%, $p < 0.0001$ (**Fig 2A**). The hazard
10 ratio graft loss was 0.07 [0.01-0.55], $p = 0.012$ in the eculizumab Prophylactic group and 0.04
11 [0.00 - 0.28], $p = 0.002$ in Therapeutic group, much lower compared with the eculizumab non-
12 use group.
13
14
15
16
17

18 The cumulative survival at 1000 days was 100% in the Prophylaxis, 70% in Therapeutic
19 group, and 40% in the no eculizumab group. The p value was 0.13 (**Fig 2B**). The cause of death
20 was hemorrhagic shock ($n=3$) and septic shock ($n=3$).
21
22
23
24

25 **Time of aHUS Diagnosis**

26 Regarding the year of aHUS diagnosis, two patients in the no eculizumab group were
27 diagnosed before the year of 2010. Patients in the eculizumab groups (prophylactic or
28 therapeutic) were diagnosed after the year 2010 and the majority of the cases evolved without
29 TMA recurrence (**Supplementary Fig 02**).
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Discussion

The present study evaluated TMA recurrence in a large cohort including aHUS patients after kidney transplantation in Brazil. The Brazilian aHUS cohort was composed of predominantly of women (63%) and young adults (30 years), which is a similar finding reported by other studies[6, 21, 22]. Before the advent of complement inhibitors, the treatment of these patients was limited to plasmapheresis and/or plasma infusion that had showed unsatisfactory results[23]. Confirming these observations, in another Brazilian cohort of TMA patients after transplantation, the graft survival was greatly reduced without the use of specific complement-inhibitors[24]. However, the inclusion of the eculizumab as a therapeutic option after transplantation has been significantly improving graft survival[7, 8] by preventing the recurrence of TMA[17, 22]. We demonstrated that the use of the eculizumab in prophylaxis or treatment was associated with a significant reduction in TMA graft loss.

In our cohort, 42% of the patients underwent plasmapheresis, but the use of the eculizumab was the best predictor associated with a lower risk of TMA recurrence. A French cohort conducted by Zuber *et al* had demonstrated that eculizumab had revolutionized clinical outcomes after kidney transplantation practically abolishing graft losses due to the TMA recurrence[25]. Similarly, Siedlecki *et al*[26] from the Global aHUS Registry, showed that a delay in eculizumab treatment is associated with an increased risk of dialysis after transplantation and reduced allograft function. Thus, according to KDIGO[1], patients diagnosed with aHUS should be treated primarily with eculizumab aiming to prevent TMA recurrence. Despite these recommendations, the use of eculizumab in middle-income countries like Brazil is still a challenge.

In Brazil, the first use of prophylactic eculizumab reported in our cohort happened in 2011 through compassionate use. Almost all cases in this cohort had initial access to medication by compassionate access program (92% of cases) followed by the access to judicialization. The eculizumab was registered by the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA) in March 2017. In 2018, a specialized evaluation was requested from the Brazilian Institute of Health (CONITEC) to incorporate the medication into the public health system. However, in 2019 CONITEC concluded that eculizumab was not suitable to be incorporated into the public health system due to the high cost of this therapy[27]. For this reason, currently, in Brazil, the only way to access eculizumab is through judicialization, which in this country is a lengthy process and that delays the beginning of the treatment in months[28]. Despite these difficulties, the higher rates of eculizumab use in the present cohort (71%)

possibly reflect on the structure of the transplant services in Brazil that is linked to university centers, which could accelerate the investigation of rare diseases. Another contributing of this study was the access to eculizumab by compassionate access program that was available until the year 2019.

The impact of this information is relevant to Brazil, which is ranked at the first position in the number of transplants performed by the Brazilian public health system (SUS)[29] and reserves for this purpose an annual budget around R\$1 billion[29]. In this context, the use of a high-cost medication such as eculizumab, which acquisition expenditure by the Brazilian government in the year 2016 was R\$624,621,376.84 (60% of the annual budget destined for transplantation) may jeopardize the sustainability of the health program[27]. Thus, an ethical dilemma is imposed on the use of a high-cost medication, but that shows great efficacy. Cost-effectiveness studies have shown that the long-term use of eculizumab was not cost-effective in transplantation. In contrast, short-term use of eculizumab upon recurrence has proven to be cost-effective and has resulted in an incremental quality-adjusted life year (QALY) of 9.55[30]. Despite the uncertainty regarding the safety of eculizumab interruption after transplantation[31] it seems rational to propose its use for a short-time period comparing to provide no access to the treatment with eculizumab. This strategy may benefit the access of eculizumab without resulting in an excessive cost to the public health system, especially in low-income countries.

The mortality observed in the no eculizumab group was higher and earlier after transplantation, this is possibly related to the uncontrolled activity of the complement system. Intermediate mortality was observed in the therapeutic group that may be justified by the delay between diagnosis and medication availability, a similar finding to what was reported in the aHUS registry[26]. The best survival (100%) was observed in the prophylaxis group that received the medication in a planned way. There were no infections secondary to encapsulated organisms as a result of eculizumab treatment.

Another point of this study was the high rate of acute rejection in the first year of transplantation, reaching up to 67% in the group that did not receive eculizumab and 35% in the eculizumab treatment group. This fact can be attributed to the conversion or reduction of immunosuppression at the time of the clinical presentation of TMA, such as the suspension of the calcineurin inhibitor[17]. Corroborating with this fact, in the prophylaxis group, where changes in immunosuppression were not performed, there were no episodes of rejection. Regarding the severity of the rejection episodes, although there is no biopsy-proven of all

cases, the response to treatment with corticosteroids, and the absence of anti-donor antibodies reinforce the fact that they were probably T-cell-mediated rejections.

Another important piece of information was the genetic analysis that can be used to determine the genetic profile of the Brazilian population recognized by high rates of miscegenation[32]. The difficulty to prescribe genetic tests in a middle-income country as Brazil is reflected on this series in which 50% of the sample did not have access to genetics. Of the cases that underwent genetic analysis test, in 26% no variant was found, similar to the literature that reports rates of 30-40%[33]. Of those cases that had variants, the most frequent was in Factor H, a similar result reported by other authors[11, 34]. We found a higher frequency of variants related to the complement system such as CFHR1-CFHR3 and CFHR5 in this cohort, similarly to other Brazilian cohorts such as Palma et al[21], Andrade et al e Ernandes-Neto[31].

Study Limitations

This is an observational study that has design limitations of a retrospective analysis. The optimal design for comparing different treatments would be a randomized study. However, we were unable to adopt such design given the rare characteristic of aHUS. The access to complement inhibitor medication was not homogeneous in each center, varying according to the local protocol and availability of the compassionate access program.

As we evaluated a retrospective cohort, cases from different timelines were included. Despite the large period considered in this study, the majority of the cases (95%) was contemporarily occurring after the year of 2011. There were only two patients (5% of the sample) diagnosed before 2010, where there was no possibility of treatment with complement inhibitors. In genetic analysis, despite the presence of variants related to Factor H (CFHR1-CFHR3 and CFHR5), there was no possibility of dosing the anti-factor H antibody because these tests are not available in Brazil. Due to the sample size, it was not possible to add other confounding variables in the Cox analysis or to perform stratifications by the type of genetic variant.

Despite these limitations, to our knowledge, this is the first study of the Brazilian aHUS cohort in kidney transplantation. In a country with limited resources such as Brazil and with a huge public transplant program, analyzing the eculizumab treatment is fundamental to define public health policies.

Conclusion

The TMA graft loss in the absence of a specific complement-inhibitor was high in the Brazilian cohort of kidney transplant patients. This reinforces the need for eculizumab use in kidney transplant patients diagnosed with aHUS as prophylactic or therapeutic approach. There was a tendency of better results due to the use of eculizumab prophylactic, which resulted in better patient survival rate. Further cost-effectiveness and discontinuity studies are warranted to assess the financial impact on the eculizumab use in kidney transplantation, especially in low-medium income countries.

References

1. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, et al (2017) Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 91:539–551. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.005>
2. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al (2015) Revista de la Sociedad Española de Nefrología Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *NEFROLOGÍA* 3:421–447. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.07.005>
3. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al (2010) Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:1844–1859. <https://doi.org/10.2215/CJN.02210310>
4. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al (2016) An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 31:15–39. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3076-8>
5. Sheerin NS, Kavanagh D, Goodship THJ, Johnson S (2016) A national specialized service in England for atypical haemolytic uraemic syndrome-the first year’s experience. *Qjm* 109:27–33. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcv082>
6. Mallett A, Hughes P, Szer J, et al (2015) Atypical haemolytic uraemic syndrome treated with the complement inhibitor eculizumab: The experience of the Australian compassionate access cohort. *Intern Med J* 45:1054–1065. <https://doi.org/10.1111/imj.12864>
7. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al (2015) Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 87:1061–1073. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.423>
8. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al (2013) Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 368:2169–2181. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208981>
9. Kavanagh D, Raman S, Sheerin N (2014) Management of hemolytic uremic syndrome. *F1000Prime Rep* 6:e115–e135. <https://doi.org/10.12703/P6-119>
10. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, et al (2016) Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 89:701–711. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.026>
11. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, et al (2012) Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant* 12:3337–3354. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04252.x>
12. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, et al (2011) REVIEWS New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Re’II Nephrol* 11ember 7:23–35. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.155>
13. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, et al (2015) Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol* 67:31–42. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.03.246>

14. Verhave JC, Wetzels JFM, Van De Kar NCAJ (2014) Novel aspects of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 29:iv131–iv141. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu235>
15. Hollenbeck M, Kutkuhn B, Au C, et al (1998) Nephrology Dialysis Transplantation Haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic-thrombocytopenic purpura in adults : clinical findings and prognostic factors for death and end-stage renal disease. 76–81
16. Meehan SM, Kremer J, Ali FN, et al (2011) Thrombotic microangiopathy and peritubular capillary C4d expression in renal allograft biopsies. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:395–403. <https://doi.org/10.2215/CJN.05870710>
17. Gustavo L, Andrade M De, Contti MM, et al (2017) Long-term outcomes of the Atypical Hemolytic Uremic Syndrome after kidney transplantation treated with eculizumab as first choice. 1–14
18. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K RH (2015) Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 17:405–24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5.
19. Loupy MHA, Roufosse CLC, Seron DGD, Halloran BJNPF The Banff 2017 Kidney Meeting Report : Revised diagnostic criteria for chronic active T cell – mediated rejection , antibody- - mediated rejection , and prospects for integrative endpoints for generation clinical trials. <https://doi.org/10.1111/ajt.14625>
20. Benjamini Y, Heller R (2008) Screening for partial conjunction hypotheses. *Biometrics* 64:1215–1222. <https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2007.00984.x>
21. Monteiro L, Palma P, Eick RG, et al (2020) Atypical hemolytic uremic syndrome in Brazil : clinical presentation , genetic findings and outcomes of a case series in adults and children treated with eculizumab behalf of the Brazilian Thrombotic Microangiopathy and Atypical Hemolytic. 1–10. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa062>
22. Suarez MLG, Thongprayoon C, Mao MA, Leeaphorn N Outcomes of Kidney Transplant Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Treated with Eculizumab : A Systematic Review and Meta-Analysis
23. Zuber J, Quintrec M Le, Krid S Eculizumab for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04252.x>
24. Teixeira CM, Silva HT, De Moura LAR, et al (2020) Clinical and pathological features of thrombotic microangiopathy influencing longterm kidney transplant outcomes. *PLoS One* 15:1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227445>
25. Zuber J, Frimat M, Caillard S, et al (2019) Use of highly individualized complement blockade has revolutionized clinical outcomes after kidney transplantation and renal epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 30:2449–2463. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019040331>
26. Siedlecki AM, Isbel N, Vande Walle J, et al (2019) Eculizumab Use for Kidney Transplantation in Patients With a Diagnosis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Kidney Int Reports* 4:434–446. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.11.010>

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
27. Caetano R, Rodrigues PHA, Corrêa MCV, et al (2020) The case of eculizumab: Litigation and purchases by the Brazilian ministry of health. *Rev Saude Publica* 54:1–11. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2020054001693>
 28. Rights M (2017) Teodoro , Cristiane Roberta dos Santos and dos Reis , André Luís Almeida and Godman , Brian and Caetano , Rosângela and Osorio-de- Castro , Claudia Garcia Serpa (2017) Federal procurement of unlicensed medicines in Brazil : findings and implications . *E. 17*:607–613
 29. Foresto RD, Pestana JOM, Silva HT (2020) Brasil: The leading public kidney transplant program worldwide. *Rev Assoc Med Bras* 66:708–709. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.6.708>
 30. van den Brand JAIG, Verhave JC, Adang EM, Wetzels JFM (2017) Cost-effectiveness of eculizumab treatment after kidney transplantation in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 32:i115–i122. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw353>
 31. Neto ME, De L, Soler M, et al Eculizumab interruption in atypical hemolytic uremic syndrome due to shortage: analysis of a Brazilian cohort. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00920-z>
 32. Ventura Santos R, Da Silva GO, Gibbon S (2015) Pharmacogenomics, human genetic diversity and the incorporation and rejection of color/race in Brazil. *Biosocieties* 10:48–69. <https://doi.org/10.1057/biosoc.2014.21>
 33. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al (2013) Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: A nationwide french series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:554–562. <https://doi.org/10.2215/CJN.04760512>
 34. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, et al (2012) Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 8:643–57. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.214>

Legends to figures

Figure 1- Flowchart study

Figure 2. A. Cumulative incidence of TMA graft loss (days) in the Brazilian aHUS cohort patients divided by groups: not received eculizumab (red), prophylactic eculizumab (green), and eculizumab treatment (blue). B. Cumulative survival (days) in the Brazilian aHUS cohort patients divided by groups: not received eculizumab (red), prophylactic eculizumab (green), and eculizumab treatment (blue).

Supplementary

Supplementary Table 01. The demographic data of included cases and complete genetic analysis

Supplementary Table 02. Detailed description of the underlying disease, age and genetic analysis of the Brazilian aHUS cohort patients in renal transplantation

Supplementary Figure 01. Results of genetic analysis in cases submitted to genetical analysis (n = 19) in the Brazilian aHUS cohort in kidney transplantation.

Supplementary Figure 02. Outcomes of the Brazilian aHUS cohort patients divided by year of the aHUS diagnosis. Colors: not received eculizumab (red), prophylactic eculizumab (green) and eculizumab treatment (blue).

Table 1. Demographic data of Brazilian aHUS cohort patients in renal transplantation

Features	N=38
Age (years)	30(24.40)
Sex (n,%)	
Female	24 (63%)
Male	14 (37%)
Ethnicity (n,%)	
White	22(61%)
Black/Pardo	14(39%)
Missing	2
Year at aHUS diagnosis	2,015(2,013, 2,017)
Panel Reactive Antibody (%)	0 (0.20)
Missing	4
Underlying kidney disease (n,%)	
Glomerulonephritis	5 (14%)
Indeterminate	17 (46%)
C3 Nephropathy	2 (5.4%)
aHUS	11 (30%)
Other	2 (5.4%)
Missing	1
Dialysis method (n, %)	
Preemptive	1 (2.6%)
Peritoneal	5 (13%)
Hemodialysis	32 (84%)
Time on Dialysis (months)	22 (11.35)
Missing	1
Transplant Donor (n,%)	
Deceased	26 (68%)
Living	12(32%)
Donor Age (years)	42 (28.50)
Missing	3
Cause of death donor (n, %)	
Cerebrovascular/Stroke	12 (48%)
Head Trauma	10 (40%)
Other	3 (12%)
Missing	13
Induction Therapy (n, %)	
Thymoglobulin	22 (61%)
Basiliximab	8 (22%)
Without induction	6 (17%)
Missing	2
Eculizumab Induction (n, %)	7 (19%)
Missing	1
Immunosuppression (n, %)	
Tac + MFS + P	27 (75%)
Tac + imTOR + P	7 (19%)
Outher	2 (5.6%)
Missing	2
TREATMENT	
Plasmapheresis (n, %)	16 (42%)
No plasmapheresis and no eculizumab	5 (13%)
Only Eculizumab	17 (45%)
Only plasmapheresis	6 (15%)
Plasmapheresis and eculizumab	10 (26%)

Eculizumab (n, %)	
No	11 (29%)
Prophylactic	10 (26%)
Treatment	17 (45%)
Initial accesss to Eculizumab	
No access to medication	11 (29%)
Compassionate access program	24 (63%)
Brazilian judicial system	3 (7,9%)
OUTCOME	
Acute Rejection (n, %)	12 (32%)
TMA graft loss (n, %)	12 (32%)
Death (n, %)	6 (17%)

Continuous variables expressed as the median and interquartile range (25 and 75%)

aHUS: atypical hemolytic uremic syndrome; Tac: Tacrolimus; MFS: Mycophenolate sodium; P: Prednisone; imTOR: mTOR inhibitors; TMA: thrombotic microangiopathy

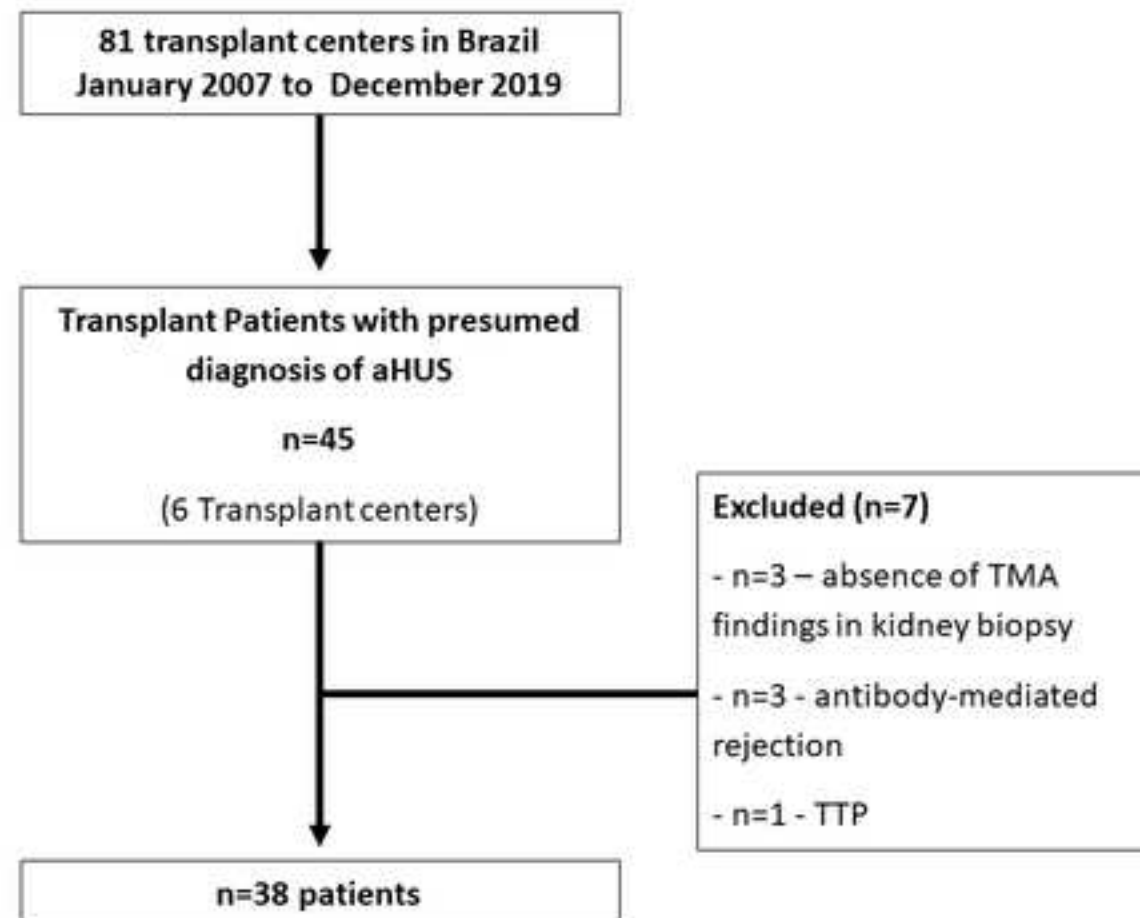
Table 2. Comparison of demographic and outcome in the Brazilian aHUS cohort patients according to the treatment (without the use of Eculizumab, prophylactic Eculizumab, and Eculizumab treatment)

Features	Eculizumab No (N=11)	Eculizumab Prophylactic (N=10)	Eculizumab Treatment (N=17)	p adjusted *
Age (years)	29(28,45)	26(19,32)	31(26,38)	0.3
Sex (n,%)				0.6
Female	6(55%)	8(80%)	10(59%)	
Male	5(54%)	2(20%)	7(41%)	
Ethnicity (n,%)				0.3
White	6(55%)	8(89%)	8(50%)	
Black/Pardo	5(54%)	1(11%)	8(50%)	
Missing	0	1	1	
Panel Reactive Antibody (%)	0(0.4)	0(0.0)	0(0.22)	0.7
Missing	2	1	1	
Year at aHUS diagnosis	2,013 (2,011, 2,014)	2,017 (2,015, 2,017)	2,015 (2,014, 2,016)	0.072
Underlying kidney disease (n,%)				0.007
Glomerulonephritis	2(18%)	0(0%)	3(19%)	
Indeterminate	6(55%)	1(10%)	10(62%)	
C3 Nephropathy	2(18%)	0(0%)	0(0%)	
Others	0(0%)	1(10%)	1(6.2%)	
aHUS	1(9.1%)	8(80%)	2(12%)	
Missing	0	0	1	
Dialysis method (n,%)				0.8
Preemptive	1(9.1%)	0(0%)	0(0%)	
Peritoneal	1(9.1%)	2(20%)	2(12%)	
Hemodialysis	9(82%)	8(80%)	15(88%)	
Time on Dialysis (months) (n,%)	11(9.21)	26(18.56)	22(19.35)	0.2
Missing	1	0	0	
Transplant Donor (n,%)				0.13
Deceased	5(45%)	7(70%)	14(82%)	

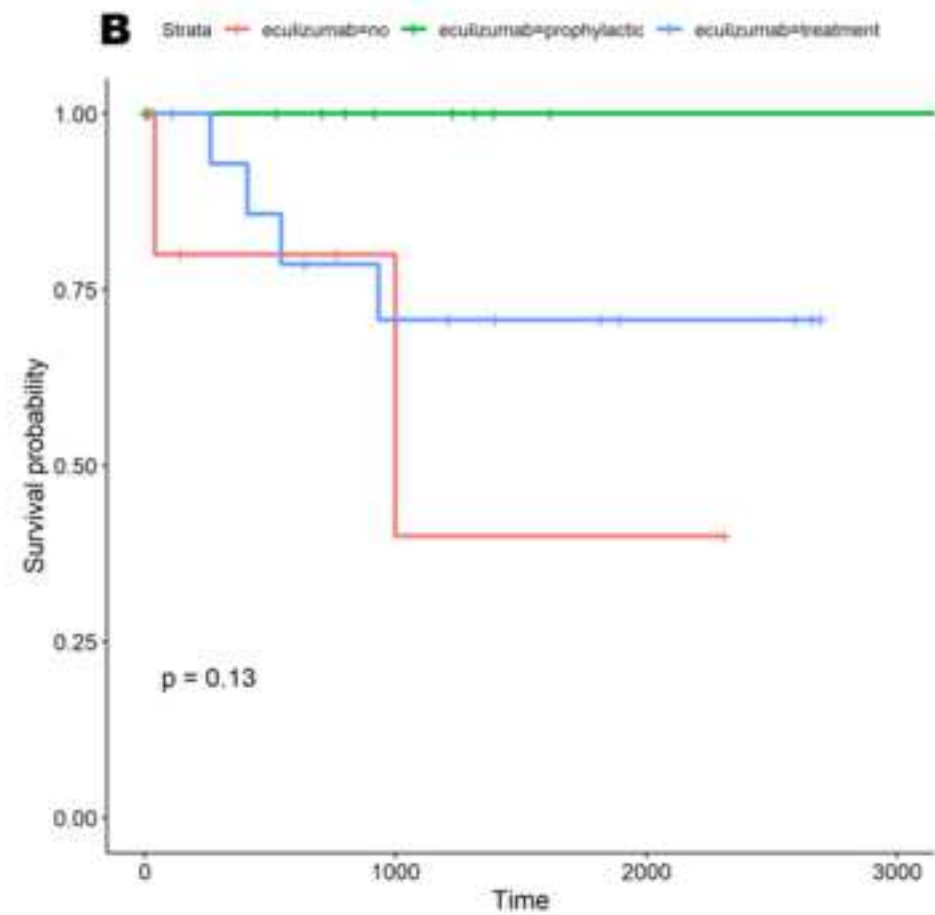
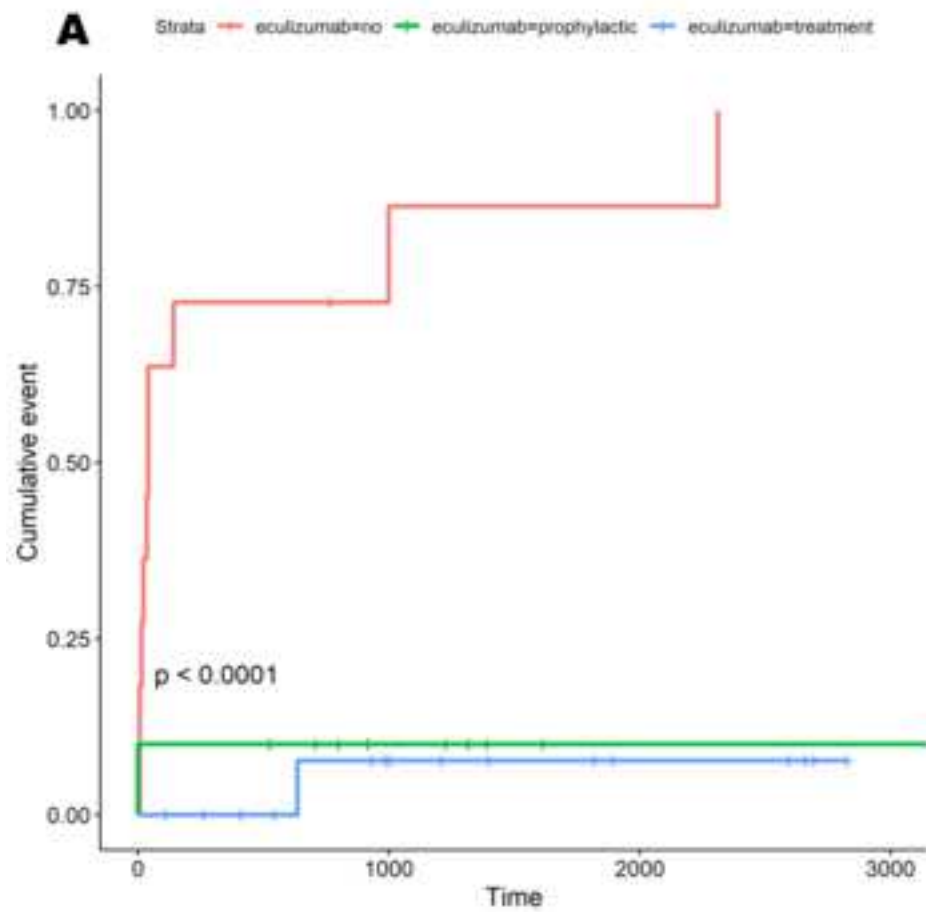
Living	6(55%)	3(30%)	3(18%)	
Donor Age (years)	50(43.54)	34(18.45)	39(33.47)	0.3
Missing	3	0	0	
Cause of death donor (n,%)				
Cerebrovascular/Stroke	3(75%)	1(14%)	8(57%)	0.3
Head Trauma	1(25%)	5(71%)	4(29%)	
Others	0(0%)	1(14%)	2(14%)	
Missing	7	3	3	
Induction Therapy (n,%)				
Thymoglobulin	2(22%)	8(80%)	12(71%)	0.10
Basiliximab	3(33%)	2(20%)	3(18%)	
Without induction	4(44%)	0(0%)	2(12%)	
Missing	2	0	0	
Immunosuppression (n,%)				
Tac + MFS + P	9(100%)	10(100%)	8(47%)	0.021
Tac + imTOR + P	0(0%)	0(0%)	7(41%)	
Othres	0(0%)	0(0%)	2(12%)	
Missing	2	0	0	
Plasmapheresis (n,%)	5(56%)	3(30%)	5(38%)	0.7
Missing	2	0	4	
Acute Rejection	6(67%)	0(0%)	6(35%)	0.021
TMA graft loss (n,%)	10(91%)	1(10%)	1(5.9%)	<0.001
Death (n,%)	2(20%)	0(0%)	4(27%)	0.4

Continuous variables expressed as the median and interquartile range (25 and 75%)

aHUS: atypical hemolytic uremic syndrome; Tac: Tacrolimus; MFS: Mycophenolate sodium; P: Prednisone; imTOR: mTOR inhibitors; TMA: thrombotic microangiopathy. * p adjusted for multiple comparisons



aHUS: Atypical Hemolytic Uremic Syndrome; TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura
TMA: Thrombotic microangiopathy



Supplementary. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: analysis of the Brazilian Atypical Hemolytic Uremic Syndrome cohort

Table 1. Genetic variants of Brazilian aHUS cohort patients in renal transplantation

		n= 38 Total cases (% total)	N = 19 Genetic analysis performed (% cases performed)
Genetic Test Not Performed		18 (50%)	
Genetic Test	No variants found	5 (13%)	5 (26.3%)
	CFH ^{&}	5 (13%)	5 (26.3%)
	CFHR5	2 (5.3%)	2 (10.5%)
	CFHR1-CFHR3	2 (5.3%)	2 (10.5%)
	CFI [*]	2 (5.3%)	2 (10.5%)
	TBHD ⁺	2 (5.3%)	2 (10.5%)
	C3	1 (2.6%)	1 (5.2%)

& one case of the CFH variant was associated with CFI; * in one case of the CFI variant it was associated with the CFB variant and in another case the CFI was associated with CFHR1-CFHR5; + one case of the TBHD variant was associated with CFHR5 and another case associated with PLG

Table 02. Detailed description of the underlying disease, age and genetic analysis of the Brazilian aHUS cohort patients in renal transplantation

Id	Sex	Age (yers)	Underlying Kidney Disease	Genetics	Detail Genetics Analysis
1	Male	58	C3 Nephropaty	Without variants	
2	Male	55	C3 Nephropaty	Not performed	
3	Female	24	aHUS	Not performed	
4	Male	32	Indeterminate	C3	heterozygous variant C3 c.463A>C p.(Lys155Gln)
5	Female	29	Indeterminate	CFH	heterozygous variant CFH c.2056+ 1G>A
6	Female	29	aHUS	CFH	heterozygous variant CFH c.2056+ 1G>A
7	Male	31	Indeterminate	Without variants	
8	Male	19	SHUA	CFH	variant CFH c.3148A>T p.(Asn1050tyr)
9	Male	21	aHUS	CFH	variant CFH c.3148A>T p.(Asn1050tyr)
10	Female	38	Indeterminate	Without variants	
11	Female	31	Indeterminate	Not performed	
12	Female	17	aHUS	CFHR5	heterozygous variant CFHR5 c.1067G>A (p.Arg356His)
13	Female	45	Indeterminate	Without variants	
14	Female	45	aHUS	Not performed	
15	Male	35	Indeterminate	CFI, CFB	heterozygous variant CFI c.[1246A>C(;);1071T>G]; p.[Ile416Leu) (;) (Ile357Met)] heterozygous variant CFB c.1505T>C;p.(Ile502Thr)
16	Male	33	Indeterminate	Without	

				variants	
17	Female	48	Indeterminate	Not performed	
18	Male	32	Glomerulonephritis	CFI, CFHR1, CFHR3	heterozygous variant CFI c.1246A>C(p.Ile416Leu), heterozygous deletion encompassing the entire gene CFHR1 e CFHR3
19	Female	45	Glomerulonephritis	Not performed	
20	Female	16	SHua	CFH, CFI	Heterozygous variant CFH c.3628C>T p.(Arg1210Cys), heterozygous variant CFI c.502A>G p.(Arg168Gly)
21	Female	19	aHUS	CFHR5, THBD	heterozygous variant CFHR5 c.432A>T;p.(Lys144Asn), heterozygous variant THBD c.40G>A;p.(Gly14Ser)
22	Female	26	Indeterminate	Not performed	
23	Female	30	aHUS	Not performed	
24	Female	36	aHUS	CFHR5, CFHR1	Heterozygous variant CFHR5 c.254-2_266dup p.(Ser88_Phe89ins-LeuGlyMetCysSer)/ CFHR1 (MLPA)
25	Male	29	Indeterminate	Not performed	
26	Female	26	Indeterminate	Not performed	
27	Female	27	Indeterminate	Not performed	
28	Female	29	aHUS	Not performed	
29	Female	42	Glomerulonephritis	Not performed	
30	Female	45	Indeterminate	Not performed	
31	Female	29	Glomerulonephritis	CFHR1 e CFHR3	heterozygous deletion encompassing the genes CFHR1 e CFHR3
32	Male	29	Glomerulonephritis	Not performed	

33	Male	18	Indeterminate	performed Not	
34	Female	23	Indeterminate	performed Not	
35	Female	45	Indeterminate	performed CFHR1 e CFHR3	heterozygous deletion encompassing the genes CFHR1 e CFHR3
36	Male	40	Indeterminate	Not performed	
37	Female	21	Indeterminate	Not performed	
38	Male	20	aHUS	THBD, PLG	heterozygous variant THBD c.1208G>a p. (Arg403Lys)/ heterozygous variant PLG c.758g>A p.(arg253His)

Figure 01. Results of genetic analysis in cases submitted to genetical analysis (n = 19) in the Brazilian aHUS cohort in kidney transplantation.

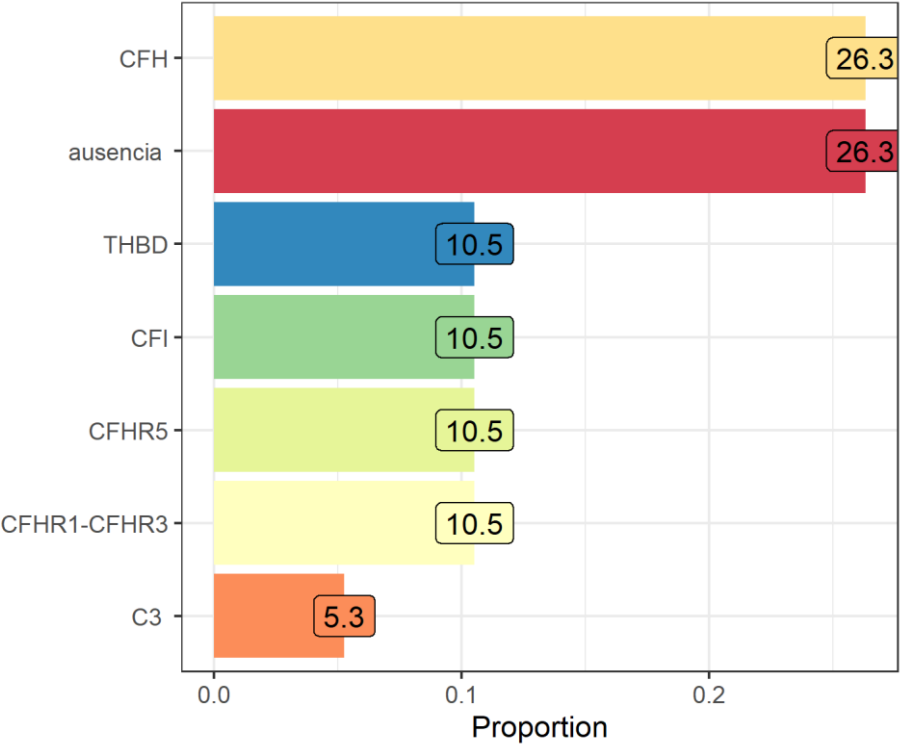


Figure 02. Outcomes of the Brazilian aHUS cohort patients divided by year of the aHUS diagnosis. Colors: not received eculizumab (red), prophylactic eculizumab (green) and eculizumab treatment (blue).

