



**UNIVERSIDADE ESTADUAL
PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO” FACULDADE DE
MEDICINA**

Fernando Ferreira Gomes Filho

**Avaliação do impacto da
biópsia em tempo zero no
desfecho final de rins
transplantados**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em
Bases Gerais da Cirurgia.

Orientador: Professor Associado Paulo Roberto Kawano

Co-orientador: Dr. Luis Gustavo Modelli de Andrade

Botucatu

2019

Avaliação do impacto da biópsia em tempo zero no desfecho final de rins transplantados

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Bases Gerais da Cirurgia.

Orientador: Professor Associado Paulo Roberto Kawano

Co-orientador : Dr. Luis Gustavo Modelli de Andrade

Botucatu

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM. DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU-UNESP BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/677

Gomes Filho, Fernando.

Avaliação do impacto da biópsia em tempo zero no desfecho final de rins transplantados / Fernando Gomes Filho. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Paulo Roberto Kawano

Coorientador: Luis Gustavo Modelli de Andrade

Capes: 40102092

1. Transplante de rins. 2. Biópsia. 3. Rins - Doenças.

Palavras-chave: Alterações histopatológicas; Biopsia de tempo zero; Função renal; Transplante renal.

Dedicatória

Dedico esse trabalho a Deus e seu filho Jesus

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus que me deu a vida, seu filho Jesus que me salvou na cruz e ao Espírito Santo que me guia dia a dia.

A minha mamãe a Professora Livre Docente Assunta Maria Marques da Silva, aposentada nessa mesma instituição a qual defendo a tese de mestrado, pela doutrinação do estudo e carreira acadêmica.

A minha namorada pela paciência.

A todos os envolvidos com o trabalho desde a criação do serviço de transplantes até o presente momento, independente de sua posição, isso é, desde o auxiliar de limpeza até o cirurgião chefe, pois foram fundamentais para a realização desse projeto.

RESUMO

Introdução: A baixa oferta de órgãos tem levado à expansão dos critérios para captação no transplante renal (TR) onde, a preocupação com o impacto destas medidas em longo prazo, tem motivado estudos na tentativa de correlacionar os achados histológicos com a função renal tardia do enxerto (FRT).

Objetivo: Correlacionar os achados histológicos na biopsia pré-transplante com a FRT com intuito de identificar critérios confiáveis para auxiliar na correta avaliação do órgão.

Materiais e métodos: Estudo retrospectivo envolvendo 395 TR realizados entre 2007 e 2017, onde todas as biópsias pré-implantacionais realizadas no tempo zero (BTz) foram revisadas considerando-se os critérios histológicos por compartimento (vascular, intersticial, tubular e inflamatório) e correlacionados com a FRT a partir de taxa de filtração glomerular estimada (TFGe).

Resultados: Dentre os doadores, 56,9% eram homens, com média de idade de 39 anos, cujas principais causas de morte foram trauma craniano (44,3%) e acidente vascular cerebral (45,9%). A análise histológica da BTz revelou de 6% de glomeruloesclerose (GLE), com 19,5% das amostras apresentando alterações vasculares (34% hialinose, 18% fibroelastose, 36% arteriosclerose e 12% trombose); fibrose intersticial em 55,5%; alterações tubulares em 77,3% (34,4% de necrose tubular aguda (NTA) e isquemia tubular em 77,3%) e infiltrado inflamatório inespecífico em 2,9%. A análise de regressão linear mostrou que as principais alterações histológicas que impactaram negativamente na TFGe foram, em ordem de importância: fibrose ($p=0,000$), NTA ($p=0,036$) e GLE ($p=0,008$).

Conclusão: Embora a evolução do TR seja multifatorial, o impacto das alterações histológicas presentes na BTz pode interferir negativamente na FRT, onde seus efeitos deverão ser considerados durante a decisão sobre a alocação ou descarte do enxerto.

ABSTRACT

Introduction: The low supply of organs has led to the expansion of criteria for kidney transplantation (KT). The concern with the impact of these measures in the long term has motivated studies in the attempt to correlate histological findings with late glomerular function rate (GFR).

Objective: To correlate the histological findings in time zero biopsy with GFR in order to identify reliable criteria to aid in the correct evaluation of the organ.

Materials and methods: A retrospective study involving 395 KT performed between 2007 and 2017, where all time zero biopsy (TzB) was reviewed considering histological criteria by compartment (vascular, interstitial, tubular and inflammatory) and correlated with GFR after one year.

Results: Among the donors, 56.9% were men, with a mean age of 39 years, whose main causes of death were cranial trauma (44.3%) and stroke (45.9%). The histological analysis of TzB revealed 6% of glomeruli sclerosis, with 19.5% of the samples presenting vascular alterations (34% hyalinosis, 18% fibroelastosis, 36% arteriosclerosis and 12% thrombosis); interstitial fibrosis in 55.5%; tubular changes in 77.3% (34.4% of acute tubular necrosis and tubular ischemia in 77.3%) and non-specific inflammatory infiltrate in 2.9%. Linear regression analysis showed that the main histological changes that had impact was fibrosis ($p = 0.000$), tubular alteration ($p = 0.036$) and sclerosis ($p = 0.008$).

Conclusion: Although the evolution of KT is multifactorial, the impact of the histological changes present in the TzB can interfere negatively in the GFR. This effect should be considered during the decision on allocation or disposal of the graft.

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura A: Número de transplantes renais realizados no Brasil de 2007 até 2017.....	09
Figura 1: Fluxograma demonstrando o delineamento da amostragem final dos pacientes submetidos a TRf envolvidos na pesquisa	26
Figura 2: Corte histológico do parênquima renal, coloração de HE, demonstrando a presença de glomeruloesclerose (seta)	31
Figura 3A: Corte histológico do parênquima renal, coloração de HE, demonstrando a presença de hialinose (seta)	31
Figura 3B: Corte histológico do parênquima renal, coloração de Tricrômio de Massson, demonstrando a presença de fibroelastose (seta).....	31
Figura 4A: Corte histológico do parênquima renal, coloração de HE, demonstrando a presença de necrose tubular aguda	32

Figura 4B: Corte histológico do parênquima renal, coloração de HE, demonstrando a presença de infiltrado inflamatório	32
Gráfico 1: Análise comparativa de função renal ao final de um ano considerando-se as diferentes alterações vasculares presentes no parênquima renal na BTz	34
Gráfico 2: Análise comparativa de função renal ao final de um ano considerando-se os diferentes graus de isquemia tubular presentes no parênquima renal na BTz	35
Gráfico 3: Análise comparativa de função renal ao final de um ano considerando-se a presença de infiltrado inflamatório no parênquima renal na BTz	36
Gráfico 4: Análise comparativa de função renal ao final de um ano considerando-se os diferentes graus de fibrose no parênquima renal na BTz	36
Figura 5: Agrupamento dos pacientes de acordo com a árvore de decisões de CHAID considerando-se os parâmetros histológicos mais impactantes na TFGe	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Caracterização da população de doadores 30

Tabela 2: Caracterização das principais alterações histológicas presentes nas amostras renais obtidas a partir da biopsia renal de tempo zero (BTz) 33

Tabela 3: Escore de graduação das alterações histológicas presentes nos diferentes componentes da BTz. 37

Tabela 4: Valores de r obtidos a partir do modelo de regressão linear considerando-se as variáveis histológicas na biopsia de tempo zero (BTz) em função da taxa de filtração glomerular ano final de um ano (TFGe)..... 38

LISTA DE ABREVIATURAS

ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Orgãos

AVC: acidente vascular cerebral

dL: decilitro

DM: Diabetes mellitus

DRC: Doença renal crônica

EUA: Estados Unidos da América

FR: Função renal

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

IRC: Insuficiência renal crônica

m²: metro quadrado

mg: miligrama

min: minutos

mL: mililitros

NTA: Necrose tubular aguda

RC: Rejeição crônica

SBN: Sociedade brasileira de nefrologia

SUS: Sistema único de saúde

TAR: Trombose de artéria renal

TCE: trauma crânio-encefálico

TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada

TR: Transplante renal

SUMÁRIO

Resumo	
Abstarct	
Lista de figuras e gráficos.....	
Lista de tabelas	
Lista de abreviaturas	
1. Revisão da literatura	
1.1. Contextualização.....	02
1.2. Panorama da IRC no Brasil.....	02
1.3. História do Transplante Renal.....	04
1.4. O transplante renal no Brasil.....	07
1.5. Complicações do transplante renal	10
1.6. Fatores que influenciam na evolução do paciente submetido a transplante renal e o papel da biópsia pré implantacional	12
1.7. Referências	17
2. Artigo científico	
1. Introdução	22
2. Materiais e métodos.....	24
2.1. Variáveis clínicas.....	26
2.2. Dados da biópsia tempo zero	26
3. Análise estatística.....	28
3.1. Tamanho da amostra.....	28
3.2. Análise exploratória dos dados.....	28
4. Resultados	29
4.1. Caracterização dos doadores.....	29
4.2. Avaliação histopatológica.....	30
4.3. Avaliação laboratorial	33
4.4. Análises comparativas	34
4.5. Escore histológico	37
5. Discussão	40
6. Referências.....	47
7. Versão em inglês	50

REVISÃO DA LITERATURA

1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO

O transplante renal (TR) consiste no tratamento de escolha para a insuficiência renal crônica (IRC) em estágio terminal porém, trata-se de procedimento cirúrgico complexo sujeito à diversas complicações de natureza clínica e cirúrgica.

Classicamente, vários são os fatores que podem influenciar na evolução da função do enxerto no paciente transplantado, dentre eles, merecem destaque aqueles relacionados às características do doador e, particularmente, do enxerto.

Grande parte destes fatores como tempo de isquemia, idade, sexo do doador e a causa do óbito, nos doadores falecidos, já foram bastante explorados [POGGIO et al, 2006]. No entanto, estudos recentes têm demonstrado que outras variáveis, como por exemplo, as características anatomopatológicas do rim, podem estar relacionadas à função renal final do enxerto com ja sugerido por Garber e colaboradores [GARBER et al, 1995].

1.2. PANORAMA DA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA NO BRASIL

De acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), a doença renal crônica (DRC) consiste na lesão renal que leva à perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina), sendo considerado um problema de saúde pública em todo o mundo [Sociedade Brasileira de nefrologia, disponível em: <https://sbn.org.br/utilidades/diretrizes-e-recomendacoes/>. Acessado em 10 de janeiro de 2019]. Pode ser definida como uma alteração da estrutura e/ou da função renal (FR) que perdura por mais que

três meses e, em seu estágio inicial, resultando em um ritmo de filtração glomerular menor que 60 mL/ min/1.73 m². [NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002]. No Brasil estima-se que a DRC acometa, em seus diversos estágios, cerca de 1,2 a 1,5 milhões de habitantes [ROMÃO JR et al, 2004]. De acordo com dados do relatório do Censo Brasileiro de Diálise Crônica de 2012, estima-se que pode chegar a 15 milhões o número de brasileiros que apresentam algum grau de comprometimento da função renal [SESSO et al, 2014].

Assim como ocorre nos países desenvolvidos, as doenças crônicas degenerativas como a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o Diabetes mellitus (DM) figuram entre as principais causas de IRC no Brasil, respondendo por 35 e 27 % dos casos de falência renal, respectivamente [ROMÃO JR et al, 2004]. O aumento da perspectiva de vida associada ao envelhecimento da população tem contribuído para incrementar a prevalência das doenças crônicas e, conseqüente, do risco de evolução para a DRC em longo prazo [CORREA et al, 2011].

Embora possa estar presente em graus variáveis e ser pouco sintomática no início, a DRC em sua fase mais avançada (fase terminal) resulta em elevados índices de morbimortalidade e significativo comprometimento da qualidade de vida de seus portadores, uma vez que os rins já não conseguem mais manter a homeostase do organismo [NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002].

Por conta deste panorama, é elevado o número de pacientes com IRC e necessidade de terapia renal substitutiva no Brasil. De acordo com o Censo Brasileiro de Diálise de 2014, ao final daquele ano, o país tinha cerca de 110 mil pacientes com DRC necessitando de tratamento, dos quais 91,4% estavam em programa de hemodiálise e, 8,6% os restantes, em vigência de diálise peritoneal

[SBN, 2014]. O número estimado de casos novos em diálise chegou a 36.548 com 21.281 óbitos de pacientes dialíticos, perfazendo uma taxa de mortalidade anual de 19% para esta população (SBN, 2014). Atualmente, de acordo com dados recentes da SBN, estima-se que no Brasil 126.584 pacientes dependam de alguma modalidade de tratamento dialítico, sendo em sua maioria pacientes com mais de 45 anos e cerca de 34,2% maiores de 65 anos, com uma taxa de mortalidade próxima de 19,9% ao ano isso é cerca de 25 mil pacientes/ano. [SBN, 2019].

Embora seja uma opção considerada viável, é sabido que a hemodiálise representa um tratamento com elevada morbidade e importante prejuízo da qualidade de vida dos pacientes que dela dependem [WOLFE et al, 1999]. A diálise, diferentemente do TR, apenas controla os efeitos indesejados da DRC, mas não restabelece a função renal do paciente e nem o restitui à sua rotina laboral e social. Tal aspecto assume dimensões econômicas e sociais ainda mais relevantes se considerarmos que cerca de 64% dos pacientes em tratamento dialítico pertencem grupo da população classificado como “economicamente ativa”, com idades entre 19 e 64 anos [SESSO et al, 2014].

1.3. HISTÓRIA DO TRANSPLANTE RENAL

O TR foi o primeiro, dentre os diferentes tipos de transplantes, a ser utilizado em larga escala no tratamento da falência terminal de órgãos. Seus princípios cirúrgicos básicos, utilizados até os dias atuais, foram desenvolvidos já no início do século XX por Alexis Carrel. ganhador do prêmio Nobel da época, este exímio biólogo e cirurgião francês descreveu a técnica para pontos

vasculares que permitiram realizar com sucesso a anastomose entre dois vasos, uma etapa preliminar e obrigatória para o transplante de órgãos [CARREL, 1967].

O primeiro transplante de um órgão vital não regenerativo em humanos que se tem notícia foi um TR realizado na cidade de Boston, por David Hume em 1951, utilizando-se um doador cadavérico, na tentativa infrutífera de salvar a vida de seu paciente [SILVA NETO, 2004]. Durante os quatro anos que se seguiram Hume e Murray realizaram mais dez transplantes com doadores falecidos, entretanto, a maioria de seus pacientes evoluiu a óbito logo após a cirurgia. Dentre eles, em 1953, um TR realizado com sucesso sob o ponto de vista técnico, permitiu que o paciente sobrevivesse por seis meses.

O primeiro relato de TR considerado como bem-sucedido, onde o receptor sobreviveu por mais de um ano, ocorreu no ano de 1954, em Boston, Estados Unidos, tendo sido realizado pela equipe do Dr. Joseph Murray, no Hospital Peter Bent Brigham. O transplante ocorreu entre irmãos gêmeos, o que minimizou as consequências relacionadas à compatibilidade imunológica entre o órgão doado e seu receptor [TOLEDO-PEREYRA et al, 2005].

Nos anos que se seguiram, entre 1965 e 1980, a sobrevida do paciente transplantado melhorou progressivamente. Deste então, diversos fatores foram descobertos e estudados, contribuindo assim para a melhora nos resultados do TR. Dentre eles, merecem destaque a utilização do cross match, a partir de 1966, para melhor definir a compatibilidade entre doador e receptor e a introdução de soluções equilibradas de eletrólitos como a solução de Collins, em 1969 e a solução da Universidade de Wisconsin, em 1980. Mais recentemente, a introdução da máquina de perfusão renal pulsátil para preservação dos órgãos

promete reduzir o tempo de retardo da função do enxerto em TR realizados com rins provenientes de doadores falecidos.

Outro ponto que merece destaque especial foi a introdução e evolução dos esquemas de imunossupressão, com o intuito de inibir a rejeição do receptor ao órgão implantado [da SILVA, 2015]. Na década de 50, o tratamento utilizado era, basicamente, uma combinação de glicocorticóide e azatioprina. Com o passar dos anos foram desenvolvidas novas medicações como os inibidores da calcineurina, inibidores da síntese de nucleotídeos e inibidores da m-tor (“mammalian target of rapamycin”) entre outros, oferecendo assim novas opções no tratamento de manutenção [HARDINGER et al 2013].

Analisando-se sua história é possível notar que o TR deixou de ser uma opção de tratamento experimental arriscada e muito limitada, como era há 50 anos, para se tornar uma prática clínica rotineira em mais de 80 países, dentre os quais se destacam em volume cirúrgico, EUA, China, Brasil e Índia [GRACIA-GARCIA, 2012].

Atualmente, o TR é realizado rotineiramente em serviços especializados a partir de um doador vivo (que altruisticamente doa um de seus rins e passa a viver apenas com o rim remanescente) ou de um doador em morte encefálica, conhecido como doador falecido. Neste último caso, após consentimento da família e, na dependência das condições clínicas do doador, pode-se realizar a captação de múltiplos órgãos como coração, pulmões, pâncreas, fígado, córnea, pele, ossos, etc. [da SILVA, 2015]. Vale a pena ressaltar que o TR intervivos está associado à melhores resultados funcionais em longo prazo quando comparado aos TR realizados com órgãos de doadores falecidos [BIANCONE et al, 2015].

Quando comparado ao regime dialítico crônico, o TR apresenta melhores resultados clínicos, tais como sobrevida global e qualidade de vida. Por estas razões, entre outras, o TR é considerado, atualmente, o tratamento de escolha para a DRC em estágio final [OTTEN et al, 2014] podendo ser indicado tanto para pacientes já em tratamento dialítico, assim como naqueles em situação pré-dialítica (transplante preemptivo).

Entretanto, apesar de suas inúmeras vantagens o TR encontra dificuldades para se expandir. Dentre os principais obstáculos enfrentados pela imensa maioria dos centros transplantadores, a exemplo do que acontece com outros órgãos, a quantidade de rins disponível não é suficiente para atender à crescente demanda, onde o número de transplantes realizados é muito inferior à quantidade de pacientes com DRC terminal aguardando em fila de espera.

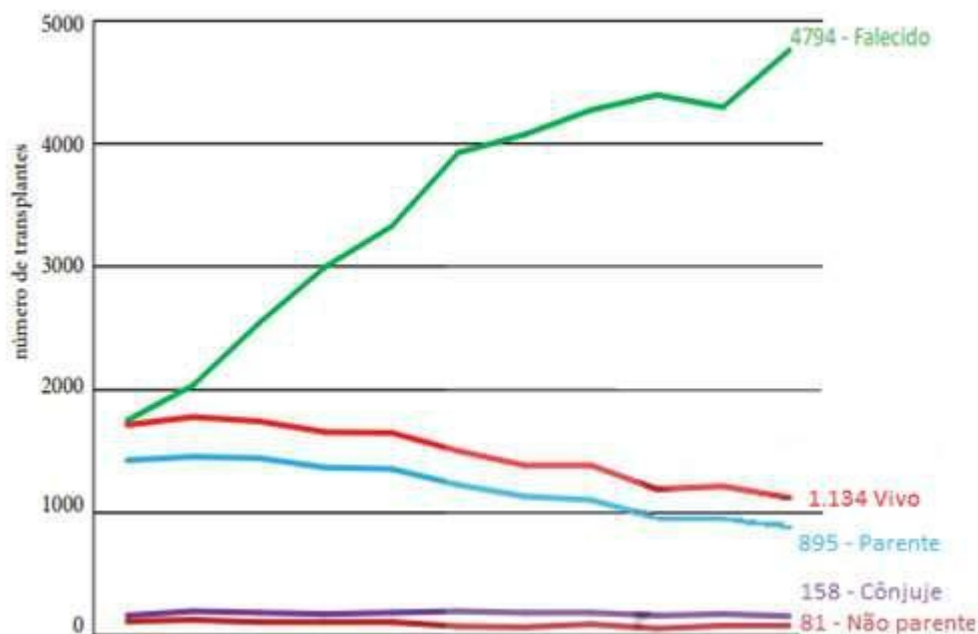
1.4. O TRANSPLANTE RENAL NO BRASIL

O programa nacional de transplantes de órgãos brasileiro é, provavelmente, o maior programa público de transplantes do mundo, com uma logística e alocação de órgãos justa, sem privilégios sociais ou culturais [MEDINA-PESTANA et al, 2011]. Anualmente, o Ministério da Saúde disponibiliza perto de um bilhão de reais para esse programa, que abrange as despesas relacionadas à organização de procura de órgãos, despesas hospitalares com a realização dos procedimentos cirúrgicos, readmissões hospitalares para tratamento de suas complicações, atendimento ambulatorial e fornecimento de medicamentos imunossupressores. Mais de 95% dos

transplantes são realizados dentro do sistema único de saúde (SUS), sendo que o acompanhamento de todos estes pacientes, em geral, está vinculado às equipes de transplantes [MEDINA-PESTANA et al, 2011].

No entanto, apesar dos esforços governamentais e institucionais empregados na tentativa de minimizar os impactos econômicos e sociais da DRC, também no Brasil, a quantidade de rins doados disponíveis não é suficiente para atender ao total de pacientes com IRC terminal listados para transplante. Essa desproporção entre oferta e necessidade gera uma enorme lista de espera, que por sua vez, resulta em uma crescente demanda por doadores falecidos [ABTO, 2015], resultando na morte de uma parcela significativa dos pacientes candidatos a transplantes, antes mesmo de se conseguir o tratamento definitivo. De acordo com Cravatto e colaboradores, metade dos pacientes diabéticos em diálise morrem nos primeiros dois a três anos de tratamento apenas na cidade de São Paulo [CRAVATTO et al, 2001]. Mesmo quando o transplante é realizado, o tempo que o paciente aguarda em lista de espera exerce impacto direto sobre seu bem-estar e nas probabilidades de cura e na natureza e/ou extensão das sequelas causadas. Tais reflexos podem ser identificados não apenas no estilo de vida dos pacientes, mas também de seus familiares e para a sociedade como um todo [MARINHO, 2006].

Felizmente, de acordo com dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), o número de TR realizados no Brasil cresceu de maneira significativa nos últimos anos (Figura A), tendo sido realizados em 2017 exatos 5.929 TR, sendo 1.136 intervivos e 4.793 com doadores falecidos. Entretanto, neste mesmo ano, 21.059 brasileiros aguardavam um TR em lista de espera [ABTO, 2019].



	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Falecido	1749	2035	2544	3001	3330	3930	4078	4276	4400	4297	4793
Vivo	1713	1780	1743	1655	1652	1501	1386	1385	1189	1217	1136
Parente	1429	1457	1447	1370	1354	1229	1113	1102	964	960	897
Conjuje	165	197	187	175	185	196	186	187	166	173	158
Outros	119	126	109	110	113	76	67	96	59	84	81
Total	3.462	3.815	4.287	4.656	4.982	5.431	5.464	5.661	5589	5.514	5929

Figura A: Número de transplantes renais realizados no Brasil de 2007 até 2017 [ABTO, 2019].

Entretanto, como fator agravante, é importante enfatizar que, apesar das políticas de incentivo governamentais e do crescimento do número de TR realizados no país, a demanda ainda permanece superior à oferta gerando um crescente aumento no número de pacientes em lista de espera [ABTO, 2019].

Considerando que essa disparidade é um problema mundial, políticas públicas aliadas à adoção de novas estratégias buscam constantemente ampliar

o número de órgãos ofertados para transplante. Algumas delas tentam otimizar a identificação de potenciais doadores envolvendo, até mesmo, a captação de doadores com coração parado (ainda não utilizada no Brasil) ou a utilização de rins de doador em idade avançada e/ou critérios expandidos [FARNEY et al, 2013].

1.5. COMPLICAÇÕES DO TRANSPLANTE RENAL

Devido à sua complexidade, o TR é um procedimento propenso à diversas complicações, sejam de ordem clínica (principalmente infecções oportunistas), nefrológica (como rejeição aguda ou crônica, retardo de função do enxerto), vascular ou urológica [INCI et al, 2014].

A incidência global de complicações cirúrgicas após o TR é relativamente baixa, especialmente quando comparada a outros transplantes como fígado ou pâncreas, com uma incidência na faixa de 5-10% [HUMAR et al, 2005]. No entanto, o diagnóstico precoce e a intervenção adequada são cruciais para minimizar seu impacto no enxerto e, conseqüentemente, no receptor. Embora as complicações clínicas e cirúrgicas tenham um impacto substancial na morbidade e na mortalidade do paciente transplantado, elas serão aqui brevemente discutidas, pois não constituem o foco principal de nossa discussão.

As complicações urológicas ocorrem em 4% a 8% dos pacientes destacando-se as linfoceles, fístulas urinárias e a obstrução ureteral, cujos tratamentos irão depender, entre outras variáveis, do momento do aparecimento e da gravidade do quadro [KOCAK et al, 2004]. Já as complicações vasculares

são menos frequentes, e ocorrem em aproximadamente 1% a 2%, incluindo a estenose da artéria renal, infarto renal, fístulas arteriovenosas, pseudoaneurisma e trombose da veia renal [KOCAK et al, 2004]. As trombooses vasculares (artéria e veia renal) são relativamente pouco frequentes perfazendo 1% e 0,3-6% das complicações, respectivamente [DUCKETT et al, 1991]. No entanto, recebem grande atenção uma vez que, quando detectadas, a remoção do rim costuma ser a regra e não deve ser adiada, pois pode ser acompanhada de sepse com elevada mortalidade [LOURIDAS et al, 1987].

Dentre as complicações clínicas do TR destaca-se a rejeição celular aguda presente em 20% a 80% dos receptores renais. Na maioria dos casos, ocorre precocemente, cerca de uma semana após o transplante e aumenta significativamente o risco de perda do enxerto [ABUL et al, 2005]. A sintomatologia é variável, podendo cursar com febre, hipertensão arterial, dor local, redução do volume urinário e aumento da creatinina sérica. O tratamento, comumente, evolui aumento da dose dos imunossupressores e/ou modificação do esquema utilizado. Já a rejeição crônica (RC) tende a ocorrer mais tardiamente, em um intervalo que pode variar de duas semanas a vários anos após a cirurgia, sendo esta a principal causa de perda de enxerto. Caracterizada pela presença de anormalidades vasculares e fibrose, a RC relaciona-se a fatores imunológicos e não imunológicos que podem levar à perda da função do órgão em longo prazo [ABUL et al, 2005].

Dentre as complicações clínicas não nefrológicas, as infecções ocupam papel de destaque. Sendo assim, nos primeiros meses após o transplante renal pode haver predominância das infecções hospitalares principalmente na incisão da cirurgia, no trato urinário e nas vias aéreas [PESTANA et al, 2005]. Do

primeiro ao sexto mês as infecções virais prevalecem sobre as bacterianas, destacando-se o citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, herpes vírus, vírus da hepatite B e C. Após o sexto mês, no receptor que está estabilizado, ocorrem as infecções resultantes da população em geral que não é transplantada, principalmente do sistema respiratório [PESTANA et al, 2005].

Uma vez vencido o período inicial pós-transplante, as complicações clínicas (rejeições, infecções bacterianas, virais e fúngicas), as metabólicas (dislipidemias e o diabetes mellitus), as cardiovasculares (hipertensão arterial) e as ósseas assumem maior importância [MANFRO et al, 2003]. Neste contexto, os imunossupressores são essenciais para o seu efetivo tratamento.

1.6. FATORES QUE INFLUENCIAM NA EVOLUÇÃO DO PACIENTE SUBMETIDO AO TRANSPLANTE RENAL E O PAPEL DA BIÓPSIA PRÉ TRANSPLANTE

O seguimento clínico do paciente transplantado mostra que alguns indivíduos evoluem com sucesso enquanto outros apresentam uma série de complicações [CORREA APA, 2011]. Conforme discutido anteriormente, a rejeição crônica é a principal causa de perda do enxerto após o primeiro ano e, embora existam vários fatores de risco associados à sua ocorrência, o papel exato de cada um deles ainda não está completamente esclarecido. [PASCUAL et al, 2002; PAUL, 1999].

Parece consensual que, nos transplantes com doador falecido, a qualidade do órgão doado (representada pelas características relacionadas à

idade do doador, causa de morte encefálica, condição hemodinâmica, tempo de isquemia fria e comorbidades presentes, entre outros) é um fator bem estabelecido que influencia diretamente na função do enxerto em longo prazo [BARRY et al, 2010; WOLFE et al, 1999]. Apesar disso, com o objetivo de aumentar a oferta de órgãos para transplante, é cada vez mais crescente na utilização de órgãos provenientes de doadores “limítrofes” ou com critérios expandidos, fato este que pode contribuir para aumentar ainda mais o risco de rejeição crônica entre os transplantados renais.

Sendo assim, com intuito de minimizar complicações e assegurar a manutenção da função renal em longo prazo, vários fatores têm sido estudados na tentativa de determinar sua real importância nos resultados tardios do TR. Dentre eles o tempo de isquemia fria, a função renal basal do doador e a histologia do rim transplantado passaram a ser cada vez mais valorizados.

A utilização rotineira de biopsias pré implantacionais ganhou espaço a partir de 1995, cerca de 40 anos após a descrição do primeiro TR em humanos [HUME et al, 1955]⁸, quando Garber e colaboradores foram os pioneiros a estabelecer uma correlação direta entre a histologia observada na biopsia renal pré transplante e os resultados finais na função do enxerto [GARBER et al, 1995]. De acordo com estes estudos foi observada uma associação significativa entre a porcentagem de glomeruloesclerose na biópsia e a falha do enxerto, onde, quando a taxa de glomeruloesclerose encontrada nas biopsias pré implantacionais eram superiores a 20%, a sobrevivência do enxerto em longo prazo poderia ser prejudicada [GARBER et al, 1995]. Tais resultados motivaram seus autores a defenderem o amplo uso da biópsia como um importante fator a ser considerado na decisão sobre a realização ou não do transplante, principalmente

nos rins provenientes de doadores idosos ou vítimas de doenças cerebrovasculares não traumáticas [GARBER et al, 1995]. A partir de então, centros transplantadores em todo o mundo passaram a valorizar os dados histológicos obtidos em biópsias realizadas previamente ao implante do enxerto para decidir sobre a alocação ou descarte de rins ofertados para transplante [MEULLER et al, 2011; JOCHMANS et al, 2011].

Por outro lado, a adoção irrestrita de critérios puramente histológicos para definir a viabilidade ou não do órgão para transplante pode ter um efeito colateral indesejado. Atualmente, nos EUA, cerca de metade dos rins provenientes de doadores falecidos e 85% dos órgãos provenientes de doadores com critério expandido são biopsiados. Como resultado, apenas no ano de 2012, aproximadamente 40% dos rins provenientes de doadores falecidos e 45% dos órgãos captados a partir de doadores com critérios expandidos foram descartados [SCIENTIFIC REGISTRY OF TRANSPLANT RECIPIENTS ANNUAL DATA REPORT, 2012]. Diante de números tão expressivos é impossível não questionar se as biópsias renais pré implantacionais não estariam sendo responsáveis pelo descarte excessivo de rins que poderiam vir a ser utilizados [KASISKE et al, 2014].

Por outro lado, é preciso lembrar que o TR é um procedimento complexo, composto por várias etapas, onde o melhor momento para se realizar uma biópsia é muito importante, especialmente, considerando-se a heterogeneidade dos doadores e as inúmeras variáveis a que todo o processo de captação e armazenamento está sujeito. Alguns estudos se propuseram a avaliar a importância das biópsias de aquisição, ou seja, aquelas realizadas imediatamente após a captação, antes mesmo do rim ser embalado, enquanto

outros, a realização de biópsias durante a cirurgia de banco, realizadas imediatamente antes de sua implantação (biópsias pré-implantação).

Na tentativa de determinar a importância do papel destas biópsias na evolução do enxerto, Wang e colaboradores realizaram uma revisão sistemática correlacionando os achados histológicos (tanto em biópsias de aquisição quanto em biópsias pré-implantacionais) com os resultados da função do enxerto pós-transplante [WANG et al, 2015]. Embora vários estudos avaliados não tenham encontrado correlação significativa entre tais parâmetros, a maioria deles, incluindo um dos maiores neste domínio, descreveu uma associação positiva entre as lesões histológicas observadas na biópsia de aquisição e a função do enxerto ao final de 12 meses [SUNG et al, 2008]¹³. Apesar dos achados favoráveis, de acordo com os autores, a maioria dos estudos analisados apresentava limitações metodológicas com grande variabilidade nas técnicas utilizadas e/ou relatadas, bem como inconsistência na avaliação e interpretação histológicas [WANG et al, 2015].

Da mesma forma, a heterogeneidade dos estudos disponíveis na literatura não nos permite afirmar com clareza qual lesão histológica se correlacionaria melhor com a Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) após o transplante. Embora alguns estudos sugiram que a porcentagem de glomeruloesclerose é um correlato significativo com a função do enxerto, outros associaram TFGe com espessamento intimal vascular (arteriosclerose) [KASISKE et al, 2014]. Por outro lado, achados histológicos como a presença de fibrose intersticial, atrofia tubular e hialinose arteriolar, não se correlacionaram com TFGe após o transplante, como foi demonstrado recentemente por Kasiske e colaboradores [KASISKE et al, 2014].

Dada a inconstância nas associações observadas entre histologia e a TFGe pós-transplante nos diferentes trabalhos, alguns sistemas de pontuação foram propostos com o objetivo melhorar sua sensibilidade. De acordo com Ortiz e colaboradores [ORTIZ et al, 2005]¹⁵ existe uma clara associação entre os índices de dano crônico ao enxerto nos primeiros seis meses pós transplante e os valores da creatinina sérica ao final de dois anos. Tal fato reforça a suposição de que a histologia na biópsia poderia ser uma ferramenta clínica valiosa para auxiliar na predição da função tardia do enxerto. Infelizmente, mesmo essa tentativa de associação não foi evidente em todos os estudos [KASISKE et al, 2014].

Diante da incerteza da real importância do papel das biópsias neste contexto é inevitável a preocupação com o impacto negativo que sua utilização indiscriminada possa representar nas taxas de descarte de órgãos. Biópsias mal realizadas e/ou mal interpretadas podem ser responsáveis por uma alta taxa de descarte de rins transplantáveis, em detrimento de uma significativa e crescente população de renais crônicos em diálise [SCIENTIFIC REGISTRY OF TRANSPLANT RECIPIENTS ANNUAL DATA REPORT, 2012]. Embora pareça claro que rins provenientes de doadores com patologias crônicas avançadas não sejam adequados para transplante, os dados atualmente disponíveis não permitem a identificação rigorosa de pontos de corte que levem ao descarte destes órgãos com segurança.

1.7. REFERÊNCIAS

1. Abul K, Abbas AH. *Imunologia Celular e Molecular*. Editora Saunders. 2005.
2. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes 2010-2017. Ano XXIII, nº 4. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-imprensaleitura-compressed>. Acessado em 10 de janeiro de 2019.
3. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, Dados estatísticos de 2017. disponível em <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-imprensa-leitura-compressed.pdf>. Acessado em 10 de janeiro de 2019
4. Barry JM, Conlin MJ. Renal Transplantation. In: Alan J. Wein, Louis Kavoussi, editors. *CAMPBELL-WALSH, 10th Ed. Philadelphia; Elsevier 2010. p.1226-53.*
5. Benoit G, Moukarzel M, Hiesse C, Verdelli G, Charpentier B, Fries D. Transplant renal artery stenosis: experience and comparative results between surgery and angioplasty. *Transplant Int.* 1990; 3:137-40.
6. Biancone L, Cozzi E, López-Fraga M, Nanni-Costa a. Long-term outcome of living kidney donation Position paper of the European Committee on Organ Transplantation (CD-P-TO), Council of Europe. *Transplant International.* 2015: n/an/a.
7. Caravatto PP, Dumarco RB, Rocha PG, Miranda MP, Genzini T, Gullo Neto S. Transplante de pâncreas e rim simultâneo com enxerto renal proveniente de doador vivo. *Rev Med (São Paulo)* 2001; 80:57-62.
8. Carrel A. *Physiology or Medicine 1901–1921. Nobel Lectures.* Amsterdam: Elsevier Publishing Company; 1967.
9. Corrêa APA, Brahm MMT, Teixeira CT, Ferreira SAL, Manfro RC, Lucena AF, et al. Complications during the hospitalization of kidney transplant recipients. *Rev Gaúcha Enferm.* 2013; 34(3):46-54.
10. Coulange C. Surgical treatment of urinary collections and obstructions in renal transplantation. *J Radiol.* 1994;75:45-7. 32.

11. da Silva, RG: Agentes anticoagulantes e antiplaquetários evitam a trombose aguda do enxerto, no transplante renal? Disponível em: <http://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/140264/00866836.pdf> sequence=1; acessado em 20 de Dezembro de 2018.
12. Dias J, Malheiro J, Almeida M, Dias L, Silva-Ramos M, Martins LS et al: CT-based renal volume and graft function after living-donor kidney transplantation: Is there a volume threshold to avoid? *Int Urol Nephrol.* 2015; 47:851–59.
13. Douverny, J.B., Baptista-Silva, J.C., Medina, J.O., Sesso, R – Importance of renal mass on graft function outcome after 12 months of living donor kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:3646-51.
14. Duckett T, Bretan PN Jr, Cochran ST, Rajfer J, Rosenthal JT. Noninvasive radiological diagnosis of renal vein thrombosis in renal transplantation. *J Urol.* 1991;146:403-6.
15. Emiroglu R, Karakayali H, Sevmis S, Arslan G, Haberal M. Vascular complications in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2001; 33:2685-6.
16. Farney AC, Rogers J, Orlando G, al-Geizawi S, Buckley M, Farooq U, et al. Evolving experience using kidneys from deceased donors with terminal acute kidney injury. *J Am Col Surg.* 2013;216(4):645-55; discussion 655-6.
17. Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, Amiri MH, Vera SR, Gaber AO. Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation* 1995; 60: 334–339.
18. Garcia-Garcia G, Harden P, Chapman J: The global role of kidney transplantation. *Indian J Nephrol.* 2012; 22(2): 77–82.
19. Hardinger KL, Brennan DC, Klein CL. Selection of induction therapy in kidney transplantation. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation.* 2013; 26(7):662-72.
20. Humar, A. and Matas, A. J.: Surgical Complications After Kidney Transplantation. *Seminars in Dialysis.* 2005; 18:505–510.

21. Inci MF, Ozkan F, See TC, Tatli S. Renal transplant complications: diagnostic and therapeutic role of radiology. *Can Assoc Radiol J.* 2014; 65(3):242-52.
22. Jochmans I, Pirenne J. Graft quality assessment in kidney transplantation: not an exact science yet! *Curr Opin Organ Transplant.* 2011;16: 174–179
23. Kahan BD, Ponticelli C. Surgical complications. In: Dunitz M, editor.. *Principles and practice of renal transplantation.* London: Blackwell; 2000. p.219-50.
24. Kasiske BL, Stewart DE, Bista BR, et al. The role of procurement biopsies in acceptance decisions for kidneys retrieved for transplant. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 562–571.
25. Kocak T, Nane I, Ander H, Ziylan O, Oktar T, Ozsoy C. Urological and surgical complications in 362 consecutive living related donor kidney transplantations. *Urol Int.* 2004; 72: 252–256.
26. Lacombe M. Arterial stenosis complicating renal allotransplantation in man: a study of 38 cases. *Ann Surg.* 1975; 181:283-8.
27. Louridas G, Botha JR, Meyers AM, Myburgh JA. Vascular complication of renal transplantation: the Johannesburg experience. *Clin Transplant.* 1987; 1:240-5.
28. Manfro RC, Carvalhal GF. *Simpósio sobre Transplantes: Transplante renal.* Rio Grande do Sul: Porto Alegre, 2003.
29. Manoel Lemes da Silva Neto: História dos transplantes. Disponível em http://www.pucgoias.edu.br/ucg/institutos/nepss/monografia/monografia_02.pdf, acessado em 20/12/2016.
30. Marinho A: A study on organ transplantation waiting lines in Brazil's Unified National Health System. *Cad. Saúde Pública;* vol.22, no.10. Rio de Janeiro. Oct. 2006.
31. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva H Jr, Harada KM, Garcia VD, Abbud-Filho M, et al. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. *J Bras Nefrol.* 2011; 33:472-84.
32. Mueller TF, Solez K, Mas V. Assessment of kidney organ quality and

- prediction of outcome at time of transplantation. *Semin Immunopathol.* 2011; 33:185–199.
33. NKF. Definition and Classification of Stages of Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases.* 2002; 39: S46-S75.
 34. Oosterhof GO, Hoitsma AJ, Witjes JA, Debruyne FM. Diagnosis and treatment of urological complications in kidney transplantation. *Urol Int.* 1992; 49:99-103.
 35. Ortiz F, Paavonen T, Tornroth T, et al. Predictors of renal allograft histologic damage progression. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:817–824
 36. Otten HG, Joosten I, Allebes Wa, van der Meer a, Hilbrands LB, Baas M, et al. The PROCARE Consortium: Towards an Improved Allocation Strategy for Kidney Allografts. *Transpl Immunol.* 2014; 1–7.
 37. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, TolkoffRubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346:580-90.
 38. Paul LC. Chronic allograft nephropathy: an update. *Kidney Int* 1999; 56:783-93.pdf. Acessado em 10 de janeiro de 2019.
 39. Pestana JOM, Filho APS, Melaragno CS. Transplante renal. Ajzen, H, Schor N. *Nefrologia-Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar.* Barueri: Editora Manole, 2005.
 40. Poggio, E. D., Hila, S., Stephany, B., Fatica, R., Krishnamurthi, V., Del Bosque, C., et al: Donor Kidney Volume and Outcomes Following Live Donor Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2006; 6: 616–24.
 41. Romão Junior J.E. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia.* 2004; 26(1):1-3.
 42. Salomon L, Saporta F, Amsellem D, Hozneck A, Colombel M, Patard JJ, et al. Results of pyeloureterostomy after ureterovesical anastomosis complications in renal transplantation. *Urology.* 1999; 53:908-12.
 43. Sanusi AA, Arogundade FA, Famurewa OC, Akintomide AO, Soyinka FO, Ojo OE, et al: Relationship of ultrasonographically determined kidney volume with measured GFR, calculated creatinine clearance and other

- parameters in chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(5):1690-4.
44. Scientific Registry of Transplant Recipients Annual Data Report 2012. Available from: http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2012/flash/01_kidney_13/index.html#/13/
 45. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, Santos DR, et al. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise Crônica 2012. *J. Bras. Nefrol*. 2014; 36(1):48-53.
 46. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo Brasileiro de Diálise 2017. Disponível em: <http://sbn.org.br/categoria/censo-2017/>; acessado em 15 de janeiro de /2019.
 47. Sociedade Brasileira de Nefrologia – SBN. disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosanteriores>, acessado em 15 de janeiro de 2019
 48. Sung RS, Christensen LL, Leichtman AB, et al. Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys: Impact of biopsy and machine perfusion. *Am J Transplant* 2008; 8: 783–792
 49. Toledo-Pereyra LH, Toledo AH. 1954. *Journal of Investigative Surgery*. 2005; 18:285-90.
 50. Wang CJ, Wetmore JB, Cravy GS, Kasiske BL. The Donor Kidney Biopsy and Its Implications in Predicting Graft Outcomes: A Systematic Review. *American Journal of Transplantation* 2015; 15: 1903–1914
 51. Wolfe RA, Ashby VB, Millford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients in dialysis, patients in dialysis awaiting transplantation, and recipient of first cadaveric transplant. *N Eng J Med*. 1999; 341(23):1725-30.
 52. Yano M, Lin MF, Hoffman KA, Vijayan A, Pilgram TK, Narra VR: Renal measurements on CT angiograms: correlation with graft function at living donor renal transplantation. *Radiology*. 2012; 265(1):151-7.

ARTIGO CIENTÍFICO

1. INTRODUÇÃO

O transplante renal (TR) é considerado o procedimento de escolha para o tratamento da doença renal crônica (DRC) em estágio terminal, apresentando nítido ganho na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes transplantados em relação à hemodiálise¹.

Apesar de o Brasil dispor do maior programa público de transplantes do mundo, com mais de 5.900 TR realizados no ano de 2017², o aumento da expectativa de vida da população brasileira associado ao crescimento da prevalência das doenças crônico-degenerativas, tem contribuído diretamente para a elevação do número de pacientes com DRC. Apesar dos esforços realizados, de acordo com dados de 2017, mais de 21 mil pacientes aguardavam por um TR em lista de espera³.

Com intuito de aumentar a disponibilidade de órgãos para transplante, políticas públicas aliadas às novas estratégias para otimizar a identificação de potenciais doadores passaram a incluir, até mesmo, a captação com coração parado (ainda não disponível no Brasil) e a utilização de rins de doador em idade avançada e/ou critérios expandidos⁴. Contudo, a adoção de critérios menos rígidos de seleção fez surgir a preocupação com o impacto desta estratégia nas taxas de complicações e na função renal em longo prazo.

Neste sentido, fatores relacionados ao enxerto foram estudados na tentativa de determinar a sua influência nos resultados tardios do TR. Dentre eles, o tempo de isquemia, a função renal basal do doador e a histologia do rim transplantado passaram a ser cada vez mais valorizados. Garber e colaboradores foram os pioneiros a demonstrar uma correlação direta entre a histologia observada na biópsia renal pré-transplante e os resultados finais na

função do enxerto⁵. A partir de então, a utilização rotineira de biopsias pré implantacionais ganhou espaço em todo o mundo, auxiliando na decisão sobre a utilização de rins captados em diferentes circunstâncias^{6;7}. Entretanto, estudos mais recentes questionam esta associação, colocando em dúvida a adoção de tais parâmetros como critério de descarte do órgão⁸. Portanto, enquanto biópsias renais de doadores falecidos são amplamente realizadas em todo o mundo com intuito de orientar a alocação de órgãos, as evidências de que estejam associadas à importantes desfechos clínicos ainda permanece incerta⁸.

Na tentativa de melhor elucidar este dilema, o presente estudo propõe avaliar os resultados histológicos obtidos em biopsias renais pré implantacionais, realizadas em um serviço de referência em TR, correlacionando-os com a função renal após um ano de seguimento. A identificação de alterações que possam interferir significativamente na evolução do enxerto tem como objetivo definir critérios histológicos realmente importantes nesta etapa de análise, além de propor ferramentas que auxiliem na difícil decisão acerca do descarte ou alocação do enxerto.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo que propõe analisar e correlacionar os achados histológicos da Biópsia Tempo zero (BTz) com a função renal estimada ao final de 12 meses após o transplante renal com doadores falecidos (TRf) realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB), nos últimos 10 anos.

Para esta análise, os dados de série histórica foram obtidos a partir dos registros da base de dados do Serviço de Transplante Renal do HC-FMB, no período de 2007 a 2017, sendo incluídos no estudo todos os casos de TRf que dispunham de BTz.

Foram analisados todos os transplantes renais realizados com doador falecido (TRf) entre fevereiro de 2007 e junho de 2017, totalizando 697 transplantes. Destes, 87 foram excluídos da análise por terem evoluído a óbito por causas não relacionadas ao transplante, sendo classificados como óbitos com enxerto funcionante. Outros 44 pacientes foram descartados devido óbito com enxerto não funcionante e 72 registros de perda do enxerto com menos de um ano de seguimento. Ainda foram excluídos 88 transplantes por não apresentarem biópsia de tempo zero (BTz) disponível para revisão e 11 casos, por se tratarem de pacientes menores de 18 anos de idade. Sendo assim, os dados relacionados à BTz foram obtidos a partir de uma amostra final de 395 pacientes (Figura 1).

Os dados foram coletados após submissão e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa desta Instituição, sob o número de protocolo: 98453118.1.0000.5411.

Para efeito de análise, foram construídos modelos de regressão lineares considerando-se os critérios histológicos e os dados do doador associados a Taxa de Filtração Glomerular estimada ao final de um ano (TFGe).

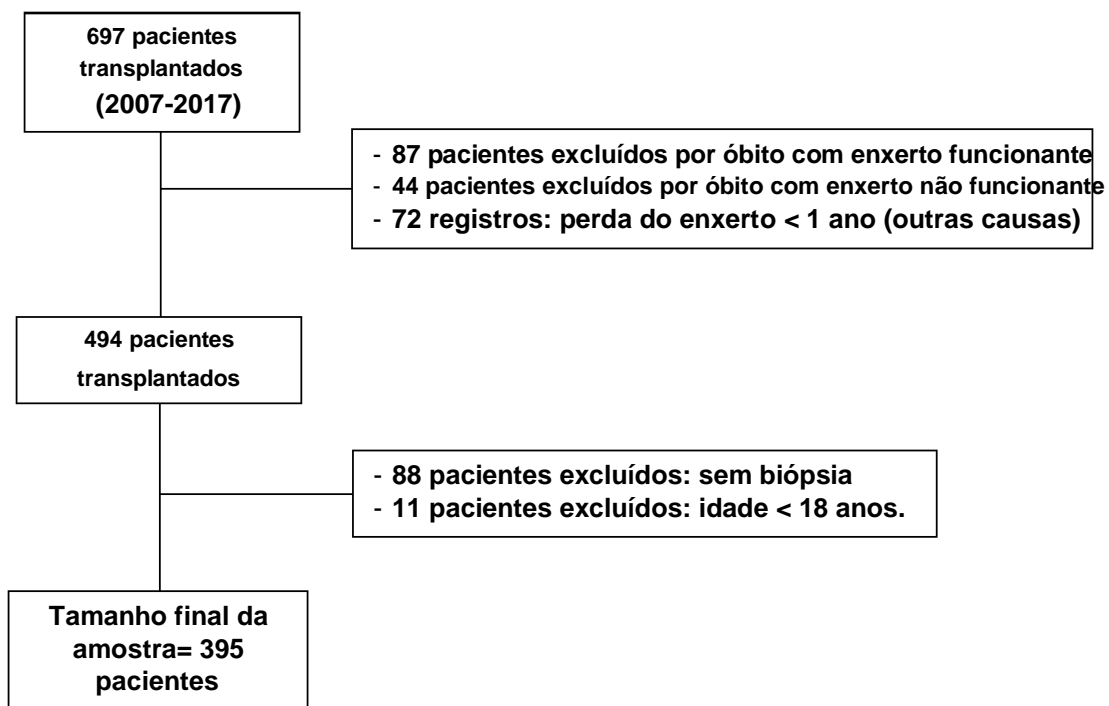


Figura 1: Fluxograma demonstrando o delineamento da amostragem final dos pacientes submetidos a TRf envolvidos na pesquisa.

2.1. Variáveis clínicas

Como protocolo de acompanhamento foram coletados e tabulados os resultados de exames laboratoriais (creatinina ao final de um ano após o TR) e dados referentes ao doador (sexo, idade, presença de comorbidades, etc).

2.2. Dados da biópsia tempo zero

As BTz são regularmente realizadas no HC-FMB desde o início das atividades do Serviço de Transplantes Renais desta Instituição, a partir de 1987, de acordo com protocolo previamente estabelecido. A padronização adotada

consiste na obtenção de uma amostra do tecido renal durante a cirurgia de banco, imediatamente após a preparação do órgão para implante. Para tal, realiza-se excisão em cunha de parte do parênquima renal considerado de aspecto normal, medindo aproximadamente um centímetro de comprimento por meio centímetro de profundidade, sempre no polo inferior do rim. O material é então acondicionado em solução fisiológica a 8°C e imediatamente encaminhado para a seção de patologia do HC-FMB para ser processado.

Todas as biópsias consideradas no estudo foram revistas por pelo menos dois patologistas especializados, de maneira cega quanto aos dados clínicos e de seguimento dos pacientes, e analisadas de acordo com os seguintes parâmetros:

1. **Número de glomérulos:** número total de glomérulos presentes em cada amostra, analisados à microscopia óptica convencional ao aumento de 400 vezes, abrangendo 1 mm^2 .
2. **Porcentagem de glomérulo esclerose:** obtida a partir da divisão do número de glomérulos esclerosados pelo número total de glomérulos presentes na amostra, analisados no aumento à microscopia óptica convencional;
3. **Presença de lesão vascular – hialinose/arteriosclerose:** Tais parâmetros foram registrados de forma qualitativa, sendo classificados apenas como presente ou ausente. No componente vascular os achados foram de vasos normais, hialinose, fibroelastose, arteriosclerose e trombose.
4. **Componente intersticial:** sendo considerados achados compatíveis com normalidade, fibrose mínima, moderada e intensa. Foram qualificados

segundo critérios de escore semiquantitativos considerando leve como menos que 25% na microscopia eletrônica com aumento de 400 vezes, em uma área de 1 mm²; moderado como presença de fibrose entre 26 e 50%; e como intensa fibrose acima de 51%.

5. **Presença de lesão tubular:** Para análise do componente tubular foram considerados padrões compatíveis com normalidade, isquemia discreta, moderada e intensa, além de considerado como maior grau a necrose tubular aguda. A classificação da intensidade de isquemia foi realizada segundo os mesmos critérios de fibrose, assim sendo caracterizado como mínima como menor que 25% em microscopia eletrônica com aumento de 400 vezes; como moderada entre 26 e 50% e intensa como acima de 51%.
6. **Componente inflamatório:** classificado qualitativamente como presente ou ausente.

3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

3.1. Tamanho da amostra

A amostra foi definida a partir da inclusão de todos os pacientes submetidos a TRf portadores de análises histológicas disponíveis para análise, no período de 10 anos, realizadas no serviço do Transplante Renal do HC-FMB.

3.2. Análise exploratória dos dados

Para adequada avaliação dos resultados foi realizada uma análise univariada com as variáveis clínicas e histológicas. Foram construídos modelos de regressão linear para prever a função renal ao final de 12 meses após o transplante. O modelo analisado incluiu as características das biopsias tempo zero. Em todas as análises de regressão foram testadas a distribuição dos resíduos e as correlações entre os valores preditos e os obtidos para validar a regressão linear.

Para análise das características da biopsia associados a função renal ao final de 1 ano além da análise de regressão linear foi utilizada a árvore de decisão de CHAID. Para construção da árvore de decisão foi considerado o desfecho a função renal ao fim de um ano e os preditores as características da biopsia.

Toda a análise estatística apresentada foi realizada utilizando-se o software SPSS versão 20.

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização dos doadores

A população de doadores foi composta de 395 rins, com média de idade foi de 39 anos, sendo 209 doadores do sexo masculino (56,9% da amostra) e 158 mulheres (43,1%). As causas do óbito foram o trauma crânio-encefálico (TCE) em 44,3%; acidente vascular cerebral (AVC) em 45,9% e demais causas em 9,3%. Apenas 27,6% dos doadores eram hipertensos e 1,2% diabéticos. A

creatinina final, ou seja, avaliada no momento da captação foi de 1,35 mg/dL com desvio padrão de 0,88. A Tabela 1 resume os principais achados.

Tabela 1: Caracterização da população de doadores

Características do Doador		N=395 (%)
Idade		39±13
Gênero	Masculino	209 (56,9%)
	Feminino	158 (43,1%)
Causa da Morte	TCE	174 (44,8%)
	AVC	178 (45,9%)
	Outros	36 (9,3%)
Comorbidades	HAS	104 (27,6%)
	DM	4 (1,2%) *
Creatinina final (mg/dL)		1,35±0,88

TCE: Trauma crânio-encefálico; AVC: Acidente vascular cerebral; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes mellitus.

4.2. Avaliação histopatológica

De acordo com a análise histopatológica, a porcentagem média de glomeruloesclerose foi de 6%, sendo que a estrutura vascular do parênquima renal se mostrava preservada em 81,2% das amostras obtidas (Figura 2).

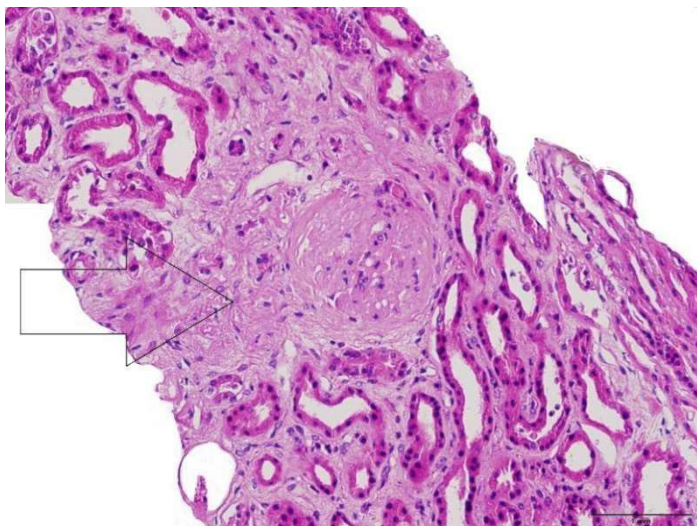


Figura 2: Corte histológico do parênquima renal, coloração de HE, demonstrando a presença de glomeruloesclerose (seta).

As alterações vasculares foram observadas em 77 amostras (cerca de 19,5% dos casos), destacando-se 26 casos com hialinose, 14 com fibroelastose, 28 amostras com arteriosclerose e nove com trombose vascular (Figura 3).

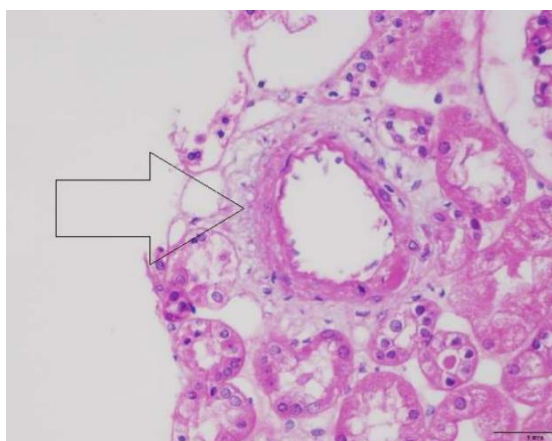


Figura 3A: Corte histológico do parênquima renal, coloração de HE, demonstrando a presença de hialinose (seta).

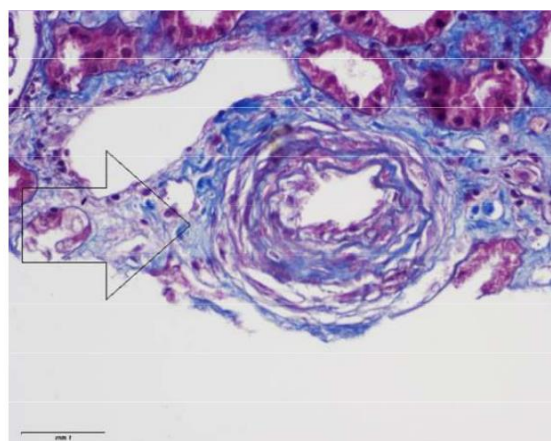


Figura 3B: Corte histológico do parênquima renal, coloração de Tricrômio de Masson, demonstrando de fibroelastose (seta).

Por outro lado, o componente tubular manteve sua arquitetura preservada em apenas 22,7% dos casos. A principal alteração tubular presente foi a de necrose tubular aguda, encontrada em 133 casos (34,4%), seguida pela isquemia tubular moderada em 89 biópsias (23%). Com relação aos aspectos inflamatórios observou-se a presença de alterações significativas em apenas nove das amostras avaliadas (2,3%), representadas pela presença de infiltrado linfocitário com presença de neutrófilos em três casos e predomínio de eosinófilos e outras três análises (Figuras 4A e B).

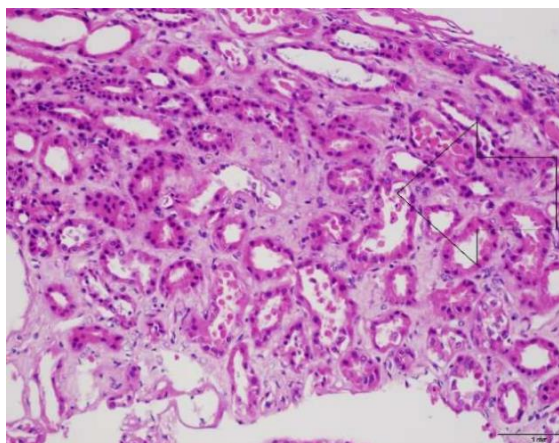


Figura 4A: Corte histológico do parênquima renal, coloração de HE, demonstrando a presença de necrose tubular aguda (seta).

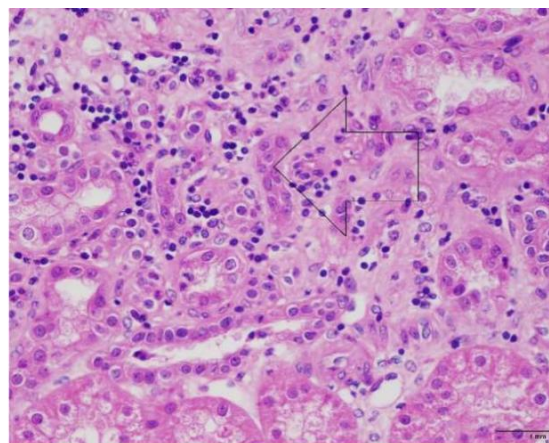


Figura 4B: Corte histológico do parênquima renal, coloração de HE, demonstrando a presença de infiltrado inflamatório (seta).

A análise do componente intersticial foi compatível com a normalidade em 173 pacientes (44,5% da amostra). Dentre as principais alterações observadas, destacam-se a presença de fibrose leve em 134 amostras (34,4%), seguida da fibrose moderada em outros 70 casos (18%). A tabela 2 resume os principais achados histológicos presentes nas amostras analisadas.

Tabela 2: Caracterização das principais alterações histológicas presentes nas amostras renais obtidas a partir da biopsia renal de tempo zero (BTz).

Componente BTz	Histologia	Numero	%
Glomeruloesclerose			6%±12
Vascular	Normalidade	320	81,2%
	Hialinose	23	5,8%
	Fibroelastose	14	3,6%
	Arteriosclerose	28	7,1
	Trombose	9	2,3%
Tubular	Normalidade	88	22,7%
	Isquemia leve	35	9%
	Isquemia moderada	89	23%
	Isquemia intensa	42	10,9%
	Necrose T Aguda	133	34,4%
Inflamatório	Ausente	380	97,7%
	Presente	9	2,3%
Intersticial	Normalidade	173	44,5%
	Fibrose mínima	134	34,4%
	Fibrose media	70	18%
	Fibrose intensa	12	3,1%

4.3. Avaliação laboratorial

A função renal ao final de um ano foi determinada a partir da última dosagem de creatinina sérica, realizada 12 meses após o TR, cujos valores médios foram de 1,47mg/dL (desvio padrão de até 0,62). A taxa de função glomerular estimada ao final de 12 meses (TFGe) foi calculada através da formula de CKDEPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) com média de 57,72mL/min.

4.4. Análises comparativas

Com intuito de determinar o real impacto de cada um dos parâmetros histológicos avaliados, foram realizadas análises comparativas (regressões uni variadas) correlacionando cada um dos componentes observados na BTz com a TFGe.

Considerando-se a análise dos diferentes componentes vasculares avaliados na BTz, pelo gráfico 1 é possível observar que a fibroelastose assume papel de destaque em relação às demais alterações vasculares, estando associada a uma redução particularmente importante da função glomerular estimada ao final de 12 meses.

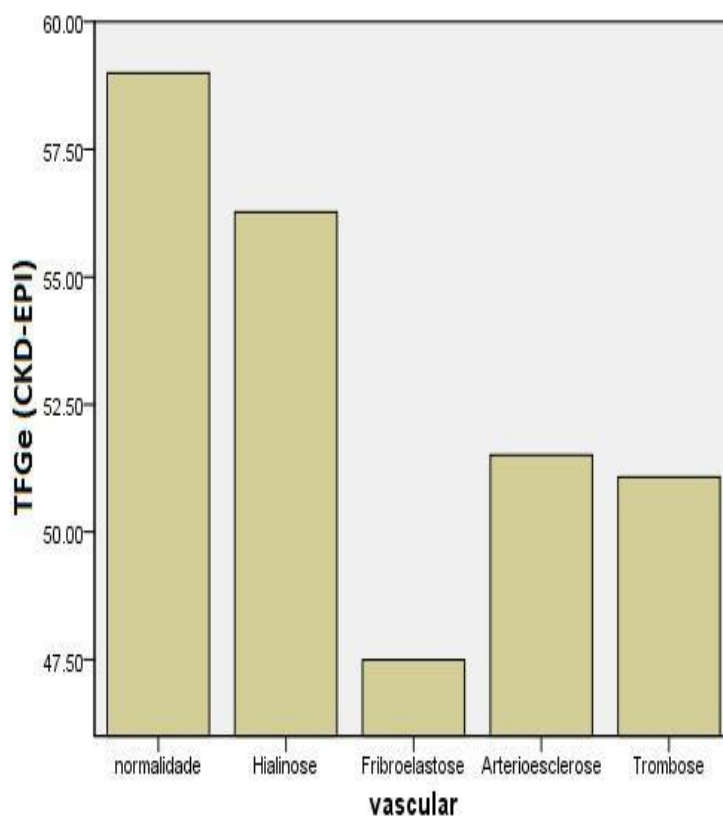


Gráfico 1: Análise comparativa da função renal ao final de um ano considerando-se as diferentes alterações vasculares presentes no parênquima renal na BTz.

Com relação a análise dos parâmetros tubulares, considerando-se a isquemia leve como uma condição de quase normalidade observa-se que, à medida que a gravidade da isquemia tubular se intensifica, esta tende a repercutir de forma negativa na função glomerular ao final de 12 meses. (Gráfico 2).

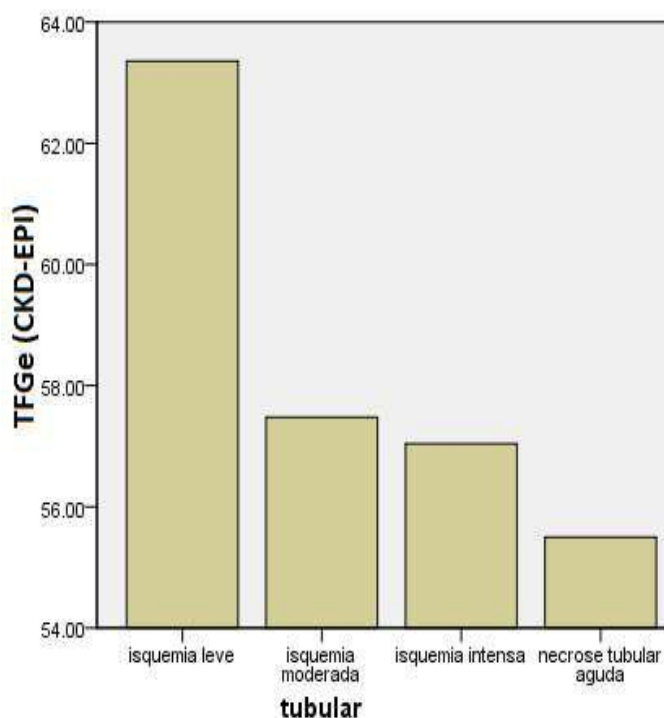


Gráfico 2: Análise comparativa de função renal ao final de um ano considerando-se os diferentes graus de isquemia tubular presentes no parênquima renal na BTz.

De maneira semelhante ao que foi observado em relação às demais parâmetros histológicos avaliados, o gráfico 3 demonstra que a presença do processo inflamatório esteve associada à piores funções glomerulares ao final de 12 meses.

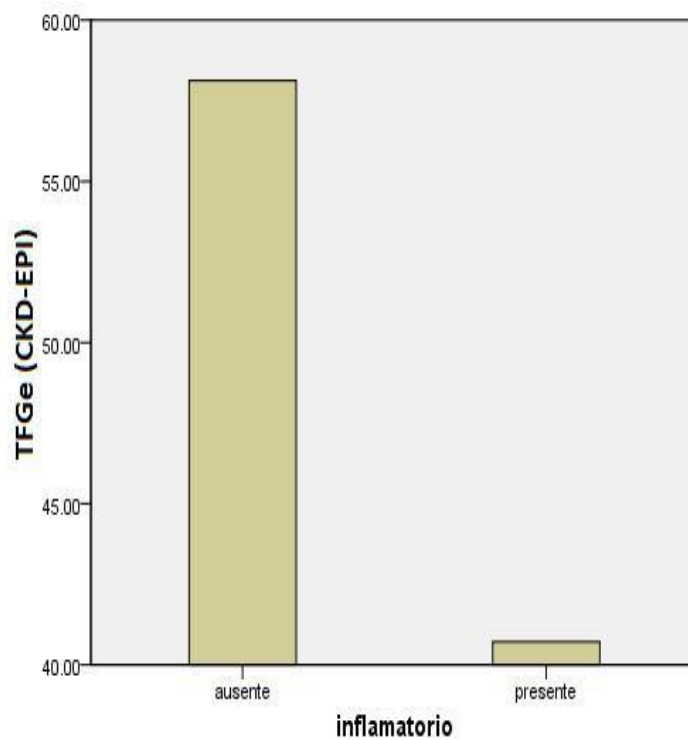


Gráfico 3: Análise comparativa da função renal ao final de um ano considerando-se a presença de infiltrado inflamatório no parênquima renal na BTz.

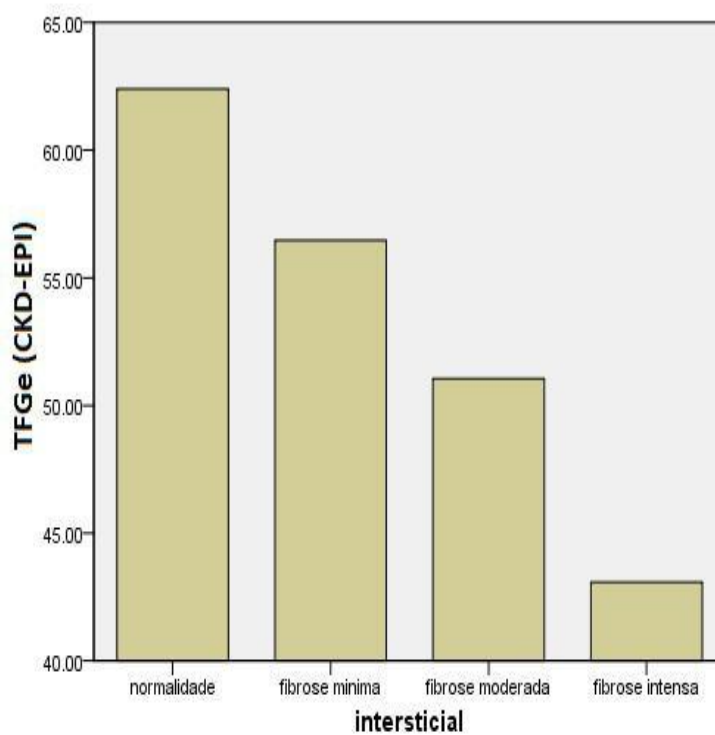


Gráfico 4: Análise comparativa de função renal ao final de um ano considerando-se os diferentes graus de fibrose no parênquima renal na BTz.

Por fim, considerando-se os diferentes graus de fibrose observados no parênquima renal amostrado a partir da BTz, a análise comparativa mostrou que houve significativa piora da punção renal estimada ao final de um ano à medida que a fibrose parenquimatosa se intensificava (Gráfico 4).

4.5. Escore histológico (EH)

Com o objetivo de estabelecer uma correlação direta entre os diferentes graus das alterações histológicas observadas na BTz com a função renal ao final de um ano, esse modelo teve como objetivo quantificá-las por meio de um escore a ser utilizado durante a leitura e classificação da biópsia.

Para obtenção dos valores de escore, as alterações identificadas pelo patologista foram graduadas, seguindo rigidamente os seguintes critérios previamente padronizados, conforme descrito na Tabela 3.

Tabela 3: Escore de graduação das alterações histológicas presentes nos diferentes componentes da BTz.

Componente	Valores de escore				
	0	1	2	3	4
Vascular	Sem alterações	Hialinose	Fibroelastose	Arteriosclerose	Trombose vascular
Intersticial	Sem alterações	Fibrose mínima	Fibrose moderada	Fibrose intensa	
Tubular	Sem alterações	Isquemia discreta	Isquemia moderada	Isquemia intensa	NTA

NTA: Necrose tubular aguda

Sendo assim, os parâmetros histológicos avaliados na BTz foram analisados em função do desfecho final observado, utilizando-se a creatinina ao final de 12 meses após o TR e as taxas de filtração glomerular nesse mesmo momento.

A partir dos resultados obtidos, observa-se que o presente modelo é capaz de explicar cerca de 30% da variação da taxa de filtração glomerular um ano após o transplante renal, uma vez que o “r” encontrado foi de 0,3, considerando-se um $p < 0,05$. A constante da taxa de filtração glomerular 12 meses após o transplante foi de 67,34 mL/min. Dessa forma foram encontrados valores de p significativos nas alterações presentes nos componentes da glomeruloesclerose, tubular e intersticial, sendo o valor de p de 0,008, 0,036 e 0,000; respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4: Valores de r obtidos a partir do modelo de regressão linear considerando-se as variáveis histológicas na biopsia de tempo zero (BTz) em função da taxa de filtração glomerular ano final de um ano (TFGe).

Modelo 1	Constante TFGe	Significância
Constante	67,34	
Glomeruloesclerose	-0,259	p=0,008
Vascular	-1.347	p=0,194
Tubular	-1.400	p=0,036
Inflamatório	-11.446	p=0,115
Intersticial	-5.222	p=0.000

r = 0,30 com p <0,05

A análise estatística utilizando-se a árvore de decisão de CHAID separou os pacientes em dois grupos, sendo o primeiro constituído por aqueles onde a glomeruloesclerose era ausente ou com escore menor/igual a 4,54 (G1) e outro grupo (G2) onde o escore era superior a 4,54 (G2), considerando a glomeruloesclerose o mais importante fator de impacto sobre o desfecho final (TFGe). O G1 foi constituído por 278 pacientes (70,5%), onde TFGe foi de 60,992mL/min., ou seja, um valor superior a constante inicialmente estimada de 57,716mL/min. O G2, representado pelas amostras com mais glomeruloesclerose (116 pacientes; 29,5% da amostra) apresentou menor, constante de filtração glomerular, com valores da ordem de 49,865 mL/min.

Um segundo corte foi realizado pela árvore, considerando-se o segundo fator mais impactante na TFGe: o componente intersticial. O G1 foi então subdividido em G3 e G4. O G3, com 153 pacientes (38,8% da amostra), composto pelos rins que apresentavam componente intersticial normal e esclerose mínima, apresentaram uma TFGe ainda melhor que o G1, atingindo 64,65 mL/min. Já o G4, (125 pacientes; 31,72% da amostra) que exibia alterações leves do componente intersticial, apresentou uma pior constante de filtração em relação ao G1, com 56,511 mL/min.

Ainda no segundo corte, o G2 foi subdividido em G5 e G6. O G5, constituído por 105 pacientes (26,65%) que apresentavam, no máximo, fibrose moderada, exibiu uma constante de filtração da ordem de 51,317 mL/min. Na outra extremidade, ficaram os 11 pacientes (2,79%) que concentraram os maiores escores de as alterações de vasculares e intersticiais (G6), os quais exibiram a pior TFGe observada, com valores da ordem de 36,01 mL/min.

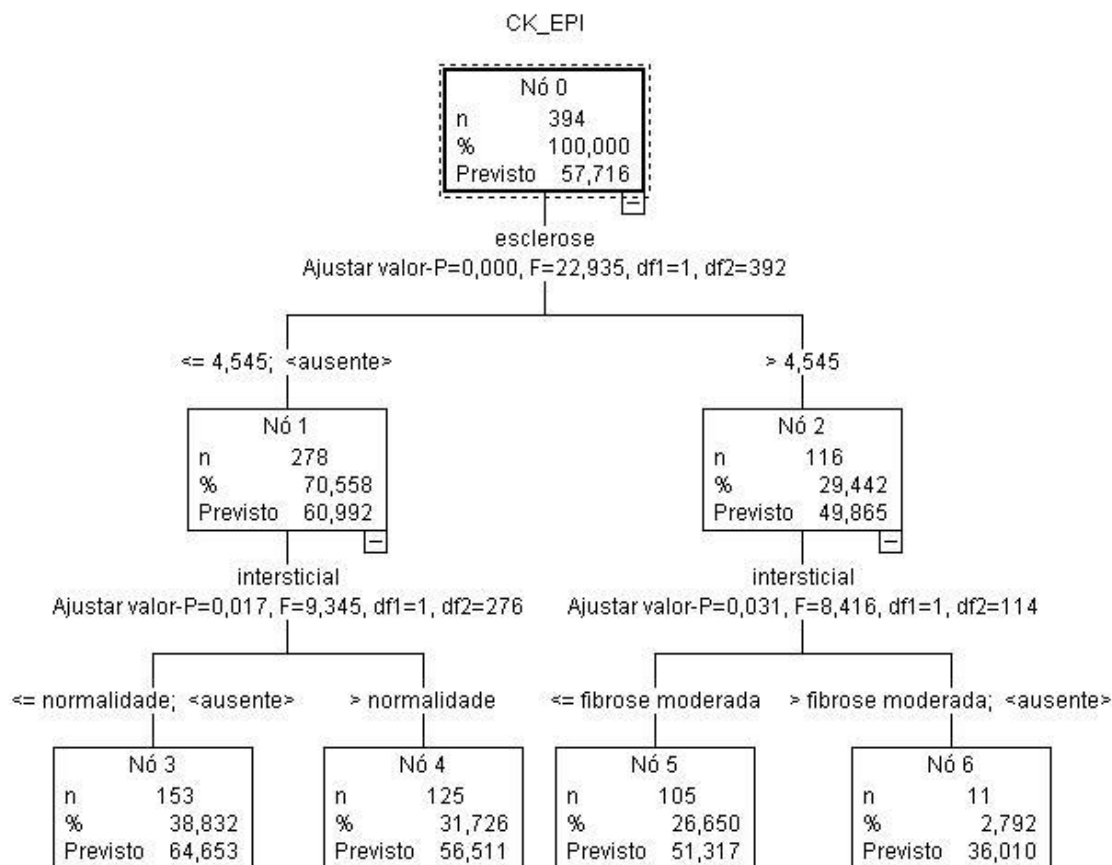


Figura 5: Agrupamento dos pacientes de acordo com a árvore de decisões de CHAID considerando-se os parâmetros histológicos mais impactantes na TFGe.

5. DISCUSSÃO

Apesar do crescimento do número de TR realizados em todo o mundo, também no Brasil, a demanda ainda permanece superior à oferta, gerando um crescente aumento no número de pacientes em lista de espera³. De acordo com dados da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo, cerca de 5% desses pacientes irão morrer enquanto aguardam por um TR¹⁰.

Na tentativa de minimizar o tempo de espera por um órgão, a flexibilização dos critérios para captação resultou no aumento significativo do número de pacientes transplantados, cujas vantagens em relação à terapia dialítica se traduzem em uma melhor sobrevida do receptor, representando um ganho na expectativa de vida que varia de 3 a 9 anos¹¹. Entretanto, embora esses órgãos sejam considerados elegíveis para a doação, a preocupação com o impacto dessa estratégia na função renal em longo prazo tem sido motivo de constante preocupação¹².

Neste contexto, atualmente, o grande desafio é melhorar o prognóstico de enxertos provenientes de doadores considerados não ideais, utilizando-se de diretrizes a serem seguidas durante as fases pré, trans e pós-transplante. Considerando-se a etapa que precede a cirurgia, a realização de biópsias pré implantacionais tem sido utilizada para avaliar a viabilidade do órgão e auxiliar na decisão acerca de seu aproveitamento.

A utilização rotineira de biópsias pré implantacionais ganhou espaço a partir de 1995, quando Garber e colaboradores foram os pioneiros a estabelecer uma correlação direta entre a histologia e os resultados finais na função do enxerto⁵. De acordo com estes estudos foi observada uma associação entre a porcentagem de glomeruloesclerose na biópsia e a falha do enxerto, onde, quando as taxas de glomeruloesclerose eram superiores a 20%, a sobrevida do enxerto em longo prazo poderia ser prejudicada⁵. A partir de então, centros transplantadores em todo o mundo passaram a valorizar os dados histológicos obtidos em biópsias realizadas previamente ao implante do enxerto para decidir sobre a alocação ou descarte de rins ofertados para transplante^{6,7}.

Entretanto, a adoção de critérios puramente histológicos para definir a viabilidade ou não do órgão pode ter um efeito colateral indesejado, com aproximadamente 40% dos rins provenientes de doadores falecidos e 45% dos órgãos captados a partir de doadores com critérios expandidos sendo descartados, apenas nos EUA¹³. Como agravante, uma revisão sistemática realizada recentemente por Wang e colaboradores não encontrou correlação direta entre a função renal em longo prazo e os parâmetros histológicos do enxerto⁹. De acordo com seus autores, mesmo os trabalhos que conseguiram demonstrar alguma relação apresentavam sérias limitações metodológicas com inconsistências na avaliação e interpretação histológicas⁹. Da mesma forma, a heterogeneidade dos estudos não permitiu afirmar com clareza quais lesões histológicas se correlacionavam melhor com a função renal tardia onde, embora alguns autores tenham sugerido que a glomerulosclerose seria o fator mais importante⁵, outros a associaram com o espessamento intimal vascular (arteriosclerose)¹⁴.

De fato, os resultados observados em nosso estudo reforçam a ideia de que a porcentagem de glomerulosclerose observada no enxerto se correlaciona diretamente com a piora da taxa de filtração glomerular tardia. No entanto, é importante ressaltar que, apesar da porcentagem de glomerulosclerose ser significativa, a redução provocada nas taxas de filtração glomerular estimada ao final de um ano (TFGe) não foi tão alta assim. De acordo com os dados por nós obtidos, para cada 1% de glomerulosclerose presente na BTz, haveria uma redução de apenas 0,259mL/min na constante de filtração encontrada. Logo, mesmo se considerarmos percentagens mais altas de glomerulosclerose, como as acima de 20%, consideradas por Garber e colaboradores como critério para

descarte renal, estas causariam uma redução final na TFGe de aproximadamente 5mL/min (20% de glomeruloesclerose x 0,259). Sendo assim, apesar da correlação entre glomeruloesclerose e piora da função do enxerto realmente existir, sua importância talvez esteja sendo superestimada. Nossos achados reforçam o questionamento acerca do uso irrestrito deste critério, ainda hoje empregado por grande parte dos serviços, como principal parâmetro de descarte de órgãos para transplante^{9,5}.

Na tentativa de identificar parâmetros que pudessem ser considerados realmente relevantes na evolução do enxerto, Ortiz e colaboradores observaram uma correlação entre a presença de alterações vasculares com a piora da taxa de filtração glomerular. De acordo com esses autores, as alterações vasculares, particularmente a arteriosclerose, estariam associadas a menores taxas de filtração ao final de seis meses e dois anos após o transplante¹⁵. Em nosso estudo, a análise da BTz utilizando o modelo de escore histológico nos permitiu avaliar não apenas o impacto da arteriosclerose, mas também o de outras alterações vasculares potencialmente relevantes como a hialinose, a fibroelastose e a trombose; na tentativa de caracterizar uma correlação interdependente entre elas e a TFGe. Ao contrário do que foi sugerido por Ortiz e colaboradores, nossas análises não demonstraram que as alterações vasculares, quando presentes, exerceram impacto irrelevante na função renal em longo prazo ($p=0,194$). A exemplo do que foi observado nas alterações vasculares, o estudo do componente inflamatório também não demonstrou associação significativa. Vale destacar que, embora seja possível observar uma tendência na redução na TFGe em cerca de 11,44mL/min, considerando-se a

presença do infiltrado inflamatório na amostra, este achado não foi estatisticamente significativo, provavelmente devido à sua baixa ocorrência.

Por outro lado, nosso modelo de avaliação foi bastante sensível ao identificar que as alterações tubulares e principalmente as intersticiais, quando presentes, impactaram significativamente na função renal tardia. Sendo assim, nossos dados mostram alterações significativas em relação ao componente tubular, onde para cada grau de alteração tubular foi observado uma redução de 1,4mL/min na TFG_e ($p=0,036$). Na mesma linha do componente tubular, as alterações intersticiais demonstraram um alto índice de significância ($p=0,000$) resultando no maior comprometimento da taxa de filtração estimada após 12 meses onde, para cada grau de classificação histológica do componente intersticial houve decréscimo de 5,22mL/min. Dessa forma, ficou demonstrado que a fibrose intersticial foi o critério mais impactante na função renal tardia, revelando-se pois um importante critério a ser considerado.

Tais resultados foram confirmados por meio da análise realizada pela árvore de decisão de CHAID, onde os pacientes que apresentaram as piores taxas de filtração glomerular ao final de um ano foram aqueles que concentraram as maiores porcentagens de glomeruloesclerose associadas às piores taxas de fibrose, com uma TFG_e de apenas 36,01ml/min.

Portanto, diante das considerações aqui apresentadas, pode-se concluir que o presente trabalho contribuiu significativamente para ampliar a discussão envolvendo o tema em questão, sob pelo menos três aspectos principais. Em primeiro lugar é importante enfatizar que, embora a porcentagem de glomeruloesclerose presente na amostra seja responsável por uma redução na TFG_e, este impacto pode não ser tão importante quanto o sugerido por Garber e colaboradores⁵. O limite hoje aceito de 20% de

esclerose glomerular deve ser revisto sob pena de estarmos descartando rins potencialmente funcionais baseados em dados que, certamente, superestimaram a importância deste critério de avaliação. Um segundo aspecto relevante é a informação adicional de que os parâmetros túbulo-intersticiais apresentaram importante repercussão na TFG_e, exercendo impacto negativo muito mais significativo do que a própria glomeruloesclerose. Sendo assim, os patologistas que realizam as leituras das biópsias pré implantacionais devem estar atentos às alterações presentes nos componentes tubulares e, principalmente, nos intersticiais, relatando e valorizando sua presença. Finalmente, o terceiro aspecto a ser lembrado é que, de acordo com a revisão proposta por Wang e colaboradores⁹, a falta de uniformidade e padronização nas leituras histológicas praticamente inviabilizou a comparação dos estudos e a obtenção de conclusões confiáveis. Nosso modelo propõe a adoção de um escore histológico utilizando critérios previamente padronizados e graduados de acordo com parâmetros claramente pré-definidos. Este método, além de orientar e facilitar a análise do patologista permitirá a padronização dos critérios e a comparação entre diferentes estudos.

Como pontos vulneráveis do estudo, vale destacar que a evolução do TR em longo prazo é multifatorial estando sujeita à influência não apenas das características do enxerto, mas também de outros fatores relacionados às características do doador como a idade, causa da morte, comorbidades associadas e creatinina final. Da mesma forma, devem ser consideradas as características do receptor, além das intercorrências clínicas e cirúrgicas. No presente trabalho não levamos em consideração tais aspectos, uma vez que, nesta fase do estudo, nosso objetivo foi identificar apenas os fatores

histológicos diretamente relacionados com a função renal tardia. Além disso, assumindo que tais fatores apresentem uma distribuição aleatória e constante, e que todos os transplantes foram realizados em uma mesma instituição e pela mesma equipe, acreditamos que o eventual impacto desses fatores tenha se diluído ao longo do tempo, principalmente à medida que aumentamos nosso tamanho amostral. Adicionalmente, é preciso considerar que é praticamente impossível controlar todos os vieses de seleção neste complexo processo de análise onde, a despeito das características do receptor, os rins foram selecionados para cada paciente por ordem em lista, compatibilidade e de prioridade, inviabilizando qualquer tipo de randomização neste sentido.

6.REFERÊNCIAS

- 1- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999; Dec 2;341(23):1725–1730.
- 2- Ministério da Saúde (BR). Coordenação geral do sistema nacional de transplantes. Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br>; 2018.
- 3- Registro Brasileiro de Transplantes – Associação Brasileira de Transplante de órgãos (ABTO). Ano XXIII, n 4. Acessado em outubro de 2018. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-imprensa-leitura-compressed.pdf>.
- 4- Farney AC, Rogers J, Orlando G, al-Geizawi S, Buckley M, Farooq U, et al. Evolving experience using kidneys from deceased donors with terminal acute kidney injury. *J Am Col Surg.* 2013;216(4):645-55; discussion 655-6.
- 5- Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, Amiri MH, Vera SR, Gaber AO. Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation* 1995; 60: 334–339.
- 6- Mueller TF, Solez K, Mas V. Assessment of kidney organ quality and prediction of outcome at time of transplantation. *Semin Immunopathol.* 2011;33:185– 199.
- 7- Jochmans I, Pirenne J. Graft quality assessment in kidney transplantation: not an exact science yet! *Curr Opin Organ Transplant.* 2011;16: 174–179
- 8- Wang CJ, Wetmore JB, Cravy GS, Kasiske BL. The Donor Kidney Biopsy and Its Implications in Predicting Graft Outcomes: A Systematic Review. *American Journal of Transplantation* 2015; 15: 1903–1914
- 10- Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo. Sistema Estadual de Transplantes. Taxa de mortalidade em lista de espera. São Paulo: Sistema Estadual de Transplantes; 2015 citado 2015 Jun 3. Disponível em: <http://ctxses.saude.sp.gov.br/> acesado em 15 janeiro de 2019.
- 11- Audard V, Matignon M, Dahan K, Lang P, Grimbert P. Renal transplantation from extended criteria cadaveric donors: problems and perspectives overview. *Transpl Int* 2008;21:11-7

- 12- Mota LS, Oliveira CMC, Pinheiro Jr FML, Santos, LCO, Nobrega DG, et al. Comparative study between kidney transplantation with deceased donor expanded criteria and donor standard criteria in a single center in Brazil. *J Bras Nefrol* 2016;38(3):333-343
- 13- Scientific Registry of Transplant Recipients Annual Data Report 2012. Available from: http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2012/flash/01_kidney_13/index.html#/13/
- 14- Kasiske BL, Stewart DE, Bista BR, et al. The role of procurement biopsies in acceptance decisions for kidneys retrieved for transplant. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 562–571.
- 15- Ortiz F, Paavonen T, Tornroth T, et al. Predictors of renal allograft histologic damage progression. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:817–824.

ABBREVIATIONS LIST

ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos

dL: decilitro

DM: Diabetes mellitus

m²: square meter

mg: miligrama

min: minutes

mL: mililitros

ATN: Acute tubular necrosis

eGFR: estimated glomerular filtration rate

KT: Kidney transplantation

dKT: Deceased kidney transplantation

TBI: Traumatic Brain Injury

SAH: Systemic Arterial Hypertension

ATN: Acute tubular necrosis

1. INTRODUCTION

Kidney transplantation (KT) is considered the procedure of choice for the treatment of end-stage chronic kidney disease (CKD), presenting a clear improvement in survival and quality of life in transplant patients in relation to hemodialysis¹.

Although Brazil has the largest public transplant program in the world, with more than 5,940 KT performed in 2017², the increase in the life expectancy of the Brazilian population associated with the increase in the prevalence of chronic-degenerative diseases, has directly contributed to the expansion of the number of patients with CKD. Despite the efforts made, according to data from 2017, more than 21 thousand patients waited for a KT on waiting list³.

In order to enlarge the availability of organs for transplantation, public policies associated with the adoption of new strategies seek to optimize the identification of potential donors involving the collection of donors with heart failure or the use of donor kidneys in advanced age and / or expanded criteria⁴. However, the adoption of less strict selection criteria has raised concerns about the impact of this strategy on the rates of complications and renal function in the long term.

Several factors related to the graft have been studied to determine the importance in late results of KT. Among them, the time of cold ischemia, the basal kidney function of the donor and the histology of the transplanted kidney began to be increasingly valued.

Garber and colleagues were the pioneers to demonstrate a direct correlation between the histology observed in the pre-transplant biopsy and the results in graft function⁵. Since then, the routine use of pre-implantation biopsies has gained space helping in the decision on the use of kidneys^{6,7}. However, more

recent studies question this association, calling into question the adoption of such parameters as a criterion for organ rejection⁸.

Therefore, it can be inferred that, while renal biopsies from deceased donors are widely performed worldwide in order to guide organ allocation, evidence that they are associated with important clinical outcomes remains unclear⁸.

To better elucidate this dilemma, the present study proposes to evaluate the histological results obtained from pre-implantation kidney biopsies, correlating them with the estimated renal function of the patients submitted to KT after one year of follow-up. Identifying alterations that could significantly interfere in the evolution of the graft, aims to define histological criteria to be really valued in this stage of analysis, besides proposing tools that help in the difficult decision about the discard or allocation of the graft.

2. MATERIALS AND METHODS

It is a retrospective study that proposes to analyze and correlate the histological findings of time zero biopsy (TzB) with estimated renal function 12 months after kidney transplantation from deceased donors (dKT) performed at the clinical hospital of Botucatu University (UNESP) in the last 10 years. For this analysis, data from a historical series were obtained from the database records of the UNESP Kidney Transplant Service, between 2007 and 2017, was included in the study all cases of dKT with TzB.

All kidney transplants performed with deceased donor (dKT) between February 2007 and June 2017, totaling 697 transplants were analyzed. Of these, 87 were excluded because they died due to causes unrelated to transplantation,

being classified as deaths with functioning graft. Another 44 patients were discarded due to non-functioning graft death and 72 graft loss records with less than one year of follow-up. 88 transplants were excluded because they didn't present time zero biopsy (TzB) available for review and 11 cases because they were less than 18 years. Obtained a final sample of 395 patients (Figure 1).

The data were collected after submission and approval by Research Ethics Committee of this Institution, under the protocol number: 98453118.1.0000.5411.

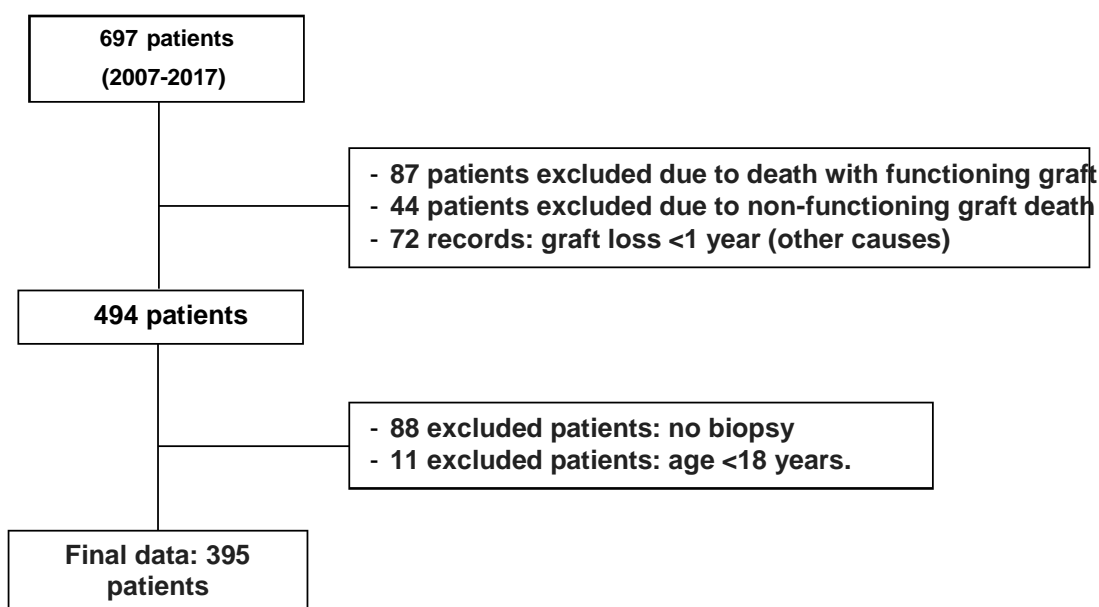


Figure 1: Flowchart demonstrating the final sampling design of patients submitted to dKT involved in the research.

2.1. Clinical variables

As a follow-up protocol, the results of laboratory tests (creatinine at the end of one year after KT) and data on the donor (sex, age, presence of comorbidities, etc.) were collected and tabulated.

2.2. Time zero biopsy

TzBs are regularly performed at UNESP since the beginning of the activities of the Kidney Transplant Service of this Institution, starting in 1987, according to a previously established protocol. The adopted standardization consists in obtaining a sample of the kidney tissue during the bank surgery, immediately after the preparation of the organ for implantation.

A wedge excision is always performed in the lower pole of the kidney, which is normal in appearance, measuring approximately one centimeter in length by half centimeter depth. The material is conditioned in physiological solution at 8 ° C and immediately routed to the UNESP pathology section to be processed.

All biopsies considered in the study were reviewed by at least two specialized pathologists, blinded to clinical and follow-up data, and analyzed according to the next parameters:

- 1. Number of glomeruli: total number of glomeruli present in each sample, analyzed by conventional light microscopy at a magnification of 400 times, covering 1 mm².**
- 2. Percentage of glomerular sclerosis: obtained from the division of the number of sclerosed glomeruli by the total number of glomeruli present in the sample, analyzed in the increase by conventional light microscopy;**
- 3. Vascular injury: these parameters were recorded in a qualitative way, being classified only as present or absent. In the vascular component the findings were of normal vessels, hyalinosis, fibroelastosis, arteriosclerosis and thrombosis.**

4. **Interstitial component:** being considered compatible with normality, minimal, moderate and intense fibrosis. They were qualified according to semi-quantitative score criteria considering light as less than 25% in electron microscopy with a 400-fold increase or 1 mm²; moderate as fibrosis presence between 26 and 50%; and intense fibrosis above 51%.
5. **Tubular lesion:** for the analysis of the tubular component, normal, mild, moderate and intense ischemia and acute tubular necrosis were considered. The ischemia intensity classification was performed according to the same criteria of fibrosis, being characterized as minimum less than 25% in electronic microscopy with a 400-fold increase, moderate between 26 and 50% and intense above 51%.
6. **Inflammatory component:** classified qualitatively as present or absent.

3. STATISTICAL ANALYSIS

3.1. Sample size

The sample was defined from the inclusion of all the patients submitted to dKT with histological analysis available for analysis, in the period of 10 years, performed at UNESP Kidney Transplant service.

3.2. Data exploratory analysis

For an adequate evaluation of the results, a univariate analysis was performed with the clinical and histological variables. Linear regression models were constructed to predict renal function at the end of 12 months after transplantation. The analyzed model included the characteristics of time zero biopsies. In all regression analyzes, the distribution of the residues and the correlations between the predicted values and those obtained to validate the linear regression were tested.

To analyze the biopsy characteristics associated with renal function at the end of 1 year, besides the linear regression analysis, the CHAID decision tree was used. For the construction of the decision tree, the endpoint of renal function was considered at the end of one year and the predictors were the characteristics of the biopsy.

All statistical analysis was performed using SPSS software version 20.

4. RESULTS

4.1. Characterization of donors

The donor population consisted of 395 patients, with a mean age of 39 years, 209 male donors (56.9% of the sample) and 158 women (43.1%). The causes of death were cranioencephalic trauma (TBI) in 44.3%; stroke (RR) in 45.9% and other causes in 9.3%. Only 27.6% of donors were hypertensive and 1.2% were diabetic. The final creatinine, evaluated at the time of uptake, was

1.35 mg / dL with a standard deviation of 0.88. Table 1 summarizes the main findings.

Table 1: Characterization of donor population

Donor Characteristics		N=395 (%)
Age		39±13
Genre	Male	209 (56,9%)
	Female	158 (43,1%)
Death´s cause	TBI	174 (44,8%)
	Stroke	178 (45,9%)
	Others	36 (9,3%)
Comorbidities	SAH	104 (27,6%)
	DM	4 (1,2%) *
Final creatinine (mg/dL)		1,35±0,88

TBI: Traumatic Brain Injury, SAH: Systemic Arterial Hypertension, DM: diabetes mellitus

4.2. Histopathological evaluation

According to the histopathological analysis, the mean percentage of glomerulosclerosis was 6%, and the vascular structure of the renal parenchyma was preserved in 81.2% of the samples obtained (Figure 2)

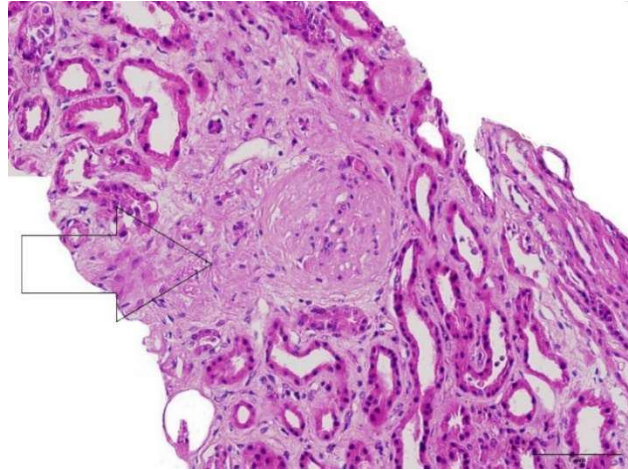


Figure 2: Histological section of the renal parenchyma, HE staining, demonstrating the presence of glomerulosclerosis (arrow).

Vascular alterations were observed in 77 samples (about 19.5% of the cases), with 26 cases with hyalinosis, 14 with fibroelastosis, 28 samples with arteriosclerosis and nine with vascular thrombosis (Figure 3).

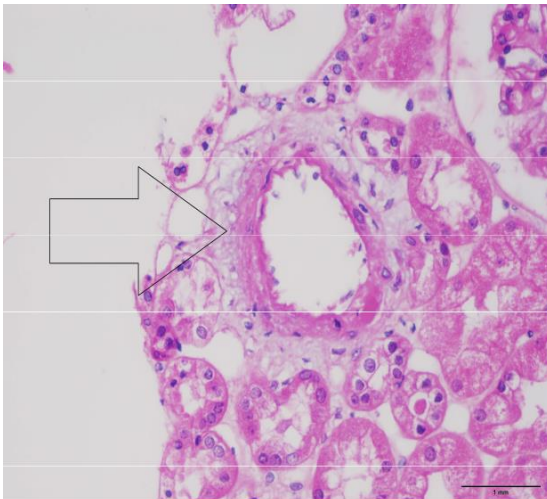


Figure 3A: Histological section of the renal parenchyma, HE staining, demonstrating the presence of hyalinosis (arrow)

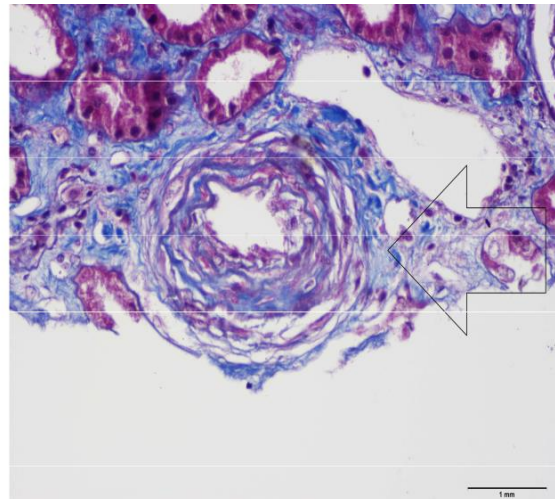


Figure 3B: Histological section of the renal parenchyma, Masson trichrome staining, demonstrating the presence of fibroelastosis (arrow).

Otherwise the tubular component kept its structure preserved in only 22.7% of the cases. The main tubular alteration present was acute tubular necrosis, found in 133 cases (34.4%), followed by moderate tubular ischemia in 89 biopsies (23%).

About inflammatory findings there were significant alterations in only nine cases (2.3%), represented by the presence of lymphocytic infiltrate with neutrophils in six cases and a predominance of eosinophils in three other analyzes (Figure 4).

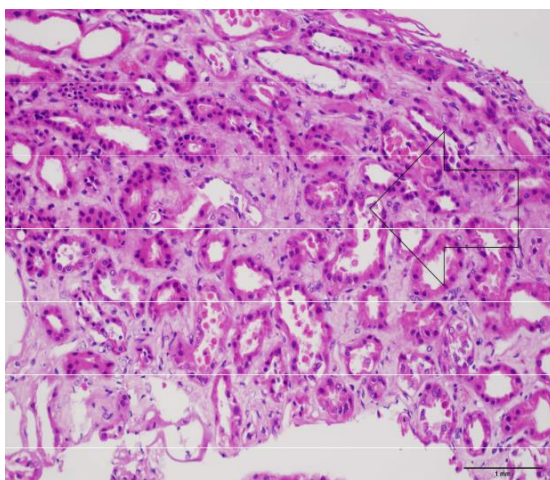


Figure 4A: Histological section of the renal parenchyma, HE staining, demonstrating the presence of acute tubular necrosis (arrow)

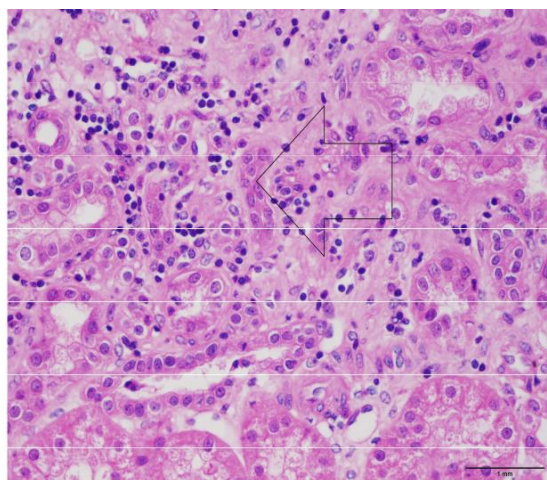


Figure 4B: Histological section of the renal parenchyma, HE staining, demonstrating the presence of inflammatory infiltrate (arrow).

The analysis of the interstitial component was compatible with normality in 173 patients (44.5% of the sample). Among the main alterations observed were mild fibrosis in 134 samples (34.4%), followed by moderate fibrosis in another 70 cases (18%). Table 2 summarizes the main histological findings in the analyzed samples.

Table 2: Main histological changes present in the renal samples obtained from the time renal biopsy (TzB).

TzB	Histology	Number	%
Glomerullisclerose			6%±12
Vascular	Normal	320	81,2%
	Hyalinose	23	5,8%
	Fibroelastosis	14	3,6%
	Arterilosclerosis	28	7,1
	Thrombosis	9	2,3%
Tubular	Normal	88	22,7%
	Mid Ischemia	35	9%
	Moderate Ischemia	89	23%
	Severe Ischemia	42	10,9%
	Acute T Necrosis	133	34,4%
Inflammatory	Absent	380	97,7%
	Present	9	2,3%
Interstitial	Normal	173	44,5%
	Minimal Fibrosis	134	34,4%
	Moderate Fibrosis	70	18%
	Intense Fibrosis	12	3,1%

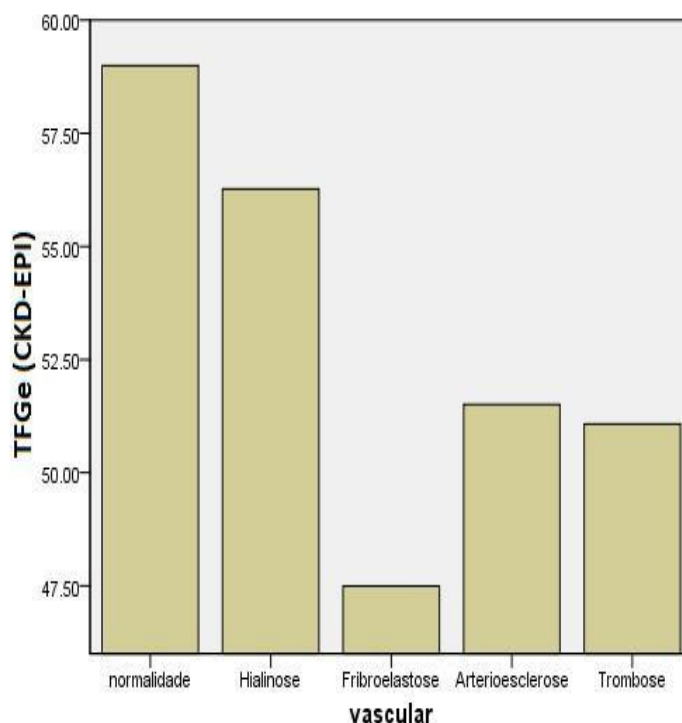
4.3. Laboratory evaluation

Renal function at the end of one year was determined from the last serum creatinine, performed 12 months after KT, with mean values of 1.47mg / dL (standard deviation up to 0.62). The estimated glomerular function rate at the end of 12 months (eGFR) was calculated using the CKDEPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) with mean 57.72 mL / min.

4.4. Comparative analyzes

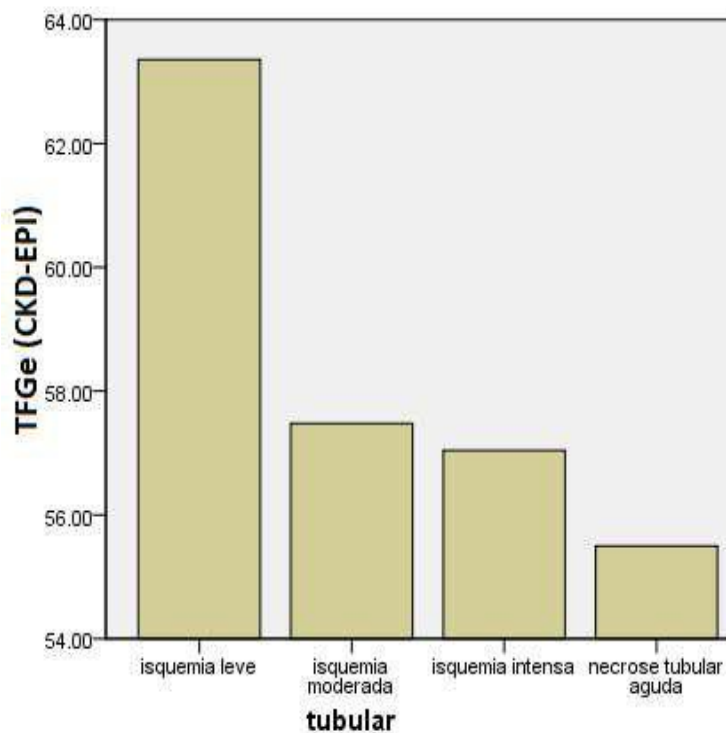
In order to determine the real impact of each of the evaluated histological parameter, comparative analyzes (univariate regressions) were performed, correlating each of the components observed in the TzB with the eGFR.

Considering the analysis of the different vascular components evaluated in TzB, by graphic 1 it is possible to observe that fibroelastosis assumes a prominent role in relation to the other vascular alterations, being associated with a particularly important reduction of estimated glomerular function at the end of 12 months.



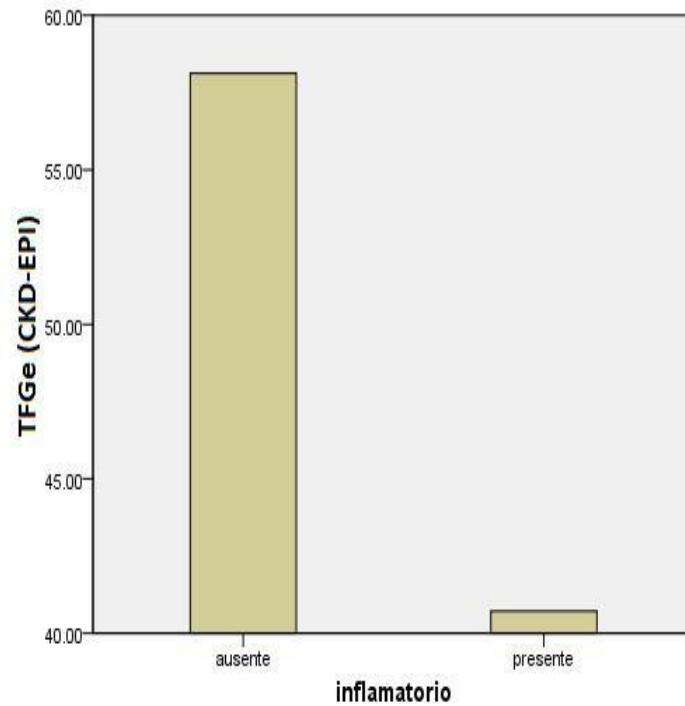
Graph 1: Comparative analysis of renal function at the end of one year considering the different histopathological components (vascular component) present in the renal parenchyma in TzB.

Regarding the analysis of tubular parameters, considering mild ischemia as a quasi-normal condition, it is observed that as the severity of tubular ischemia intensifies it tends to negatively affect glomerular function at the end of 12 months. (Graph 2).

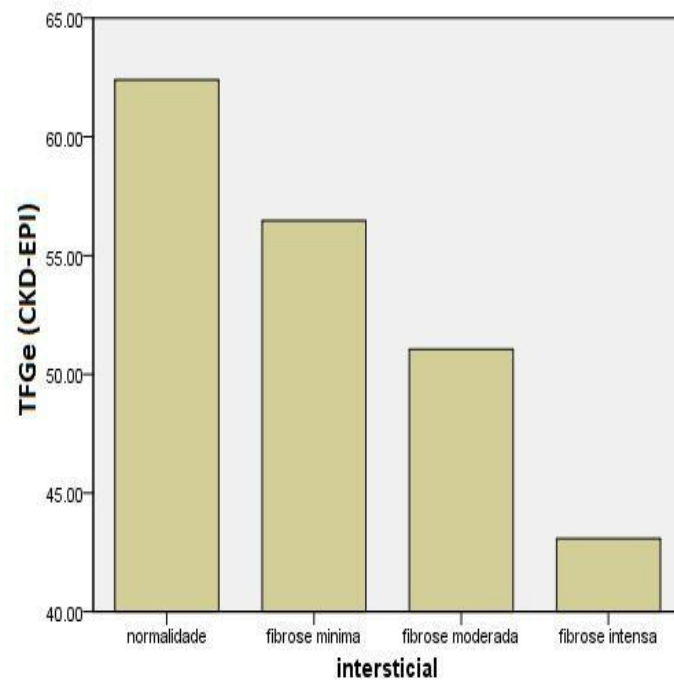


Graph 2: Comparative analysis of renal function at the end of one year considering the different degrees of tubular ischemia present in the renal parenchyma in TzB

Similarly, to what was observed in relation to the other histological parameters evaluated, graph 3 shows that the presence of the inflammatory process was associated with worse glomerular functions at the end of 12 months.



Graph 3: Comparative analysis of renal function at the end of one year considering the presence of inflammatory infiltrate in the renal parenchyma in TzB



Graph 4: Comparative analysis of renal function at the end of one year considering the different degrees of fibrosis in the renal parenchyma in BTz.

Finally, considering the different degrees of fibrosis observed in the renal parenchyma sampled from TzB, the comparative analysis showed that there was a significant worsening of the estimated renal function at the end of one year as the fibrosis intensified (Graph 4) .

4.5. Histological score (Hs)

In order to establish a direct correlation between the different degrees of histological changes observed in TzB with renal function at the end of one year, this model had the objective of quantifying them by means of a score to be used during reading and classification of biopsy. To obtain the score values, the changes identified by the pathologist were graded, following the previously standardized criteria, as described in Table 3.

Table 3: Histological graduation score present in the different TzB components.

Components	Score value				
	0	1	2	3	4
Vascular	No alteration	Hyalinosis	Fibroelastosis	Arteriosclerosis	Thrombose vascular
Interstitial	No alteration	Mild	Moderate	Intense	
		Fibrosis	Fibrosis	Fibrosis	
				Intense	
Tubular	No alteration	Mild	Moderate	Intense	
		Ischemia	Ischemia	Ischemia	ATN

ATN: Acute tubular necrosis

From the obtained results, it is observed that the present model can explain 30% of the glomerular filtration rate variation one year after the renal transplant, since the "r" found was 0.3, considering $p < 0.05$. The rate of glomerular filtration rate 12 months after transplantation was 67.34 mL / min. Significant p values were found in the changes present in the glomerulosclerosis, tubular and interstitial components, with the p-value being 0.008, 0.036 and 0.000; respectively (Table 4).

Table 4: Values of r obtained from the linear regression model considering histological variables at time zero biopsy (TzB) as a function of glomerular filtration rate at the end of one year (eGFR).

Model 1	eGFR Constant	p
Constant	67,34	
Glomerulosclerosis	-0,259	p=0,008
Vascular	-1.347	p=0,194
Tubular	-1.400	p=0,036
Inflammatory	-11.446	p=0,115
Interstitial	-5.222	p=0.000

r = 0,30 com p <0,05

Statistical analysis using the CHAID decision tree separated the patients into two groups, the first consisting of those where glomeruli sclerosis was absent or with a score less than 4.54% (G1) and another group (G2) where the score was higher than 4.54 (G2), considering glomerulosclerosis the most important impact factor on the outcome (GFR). The G1 consisted of 278 patients (70.5%), where GFR was 60.992mL / min, a value higher than the initially estimated constant of 57,716mL / min. The G2, represented by the samples with more glomerulosclerosis (116 patients, 29.5% of the sample) with values of 49.865 mL / min, less than initial constant.

A second cut was performed by the tree, considering the second most impacting factor in the TFGe: the interstitial component. G1 was then subdivided into G3 and G4. G3, with 153 patients (38.8% of the sample), composed of kidneys that had normal interstitial component and minimal sclerosis, presented an even better GFR than G1, 64.65 mL / min. On the other hand, G4 (125 patients, 31.72% of the sample) with alteration in the interstitial component, presented a worse filtration constant compared to G1, with 56.511 mL / min.

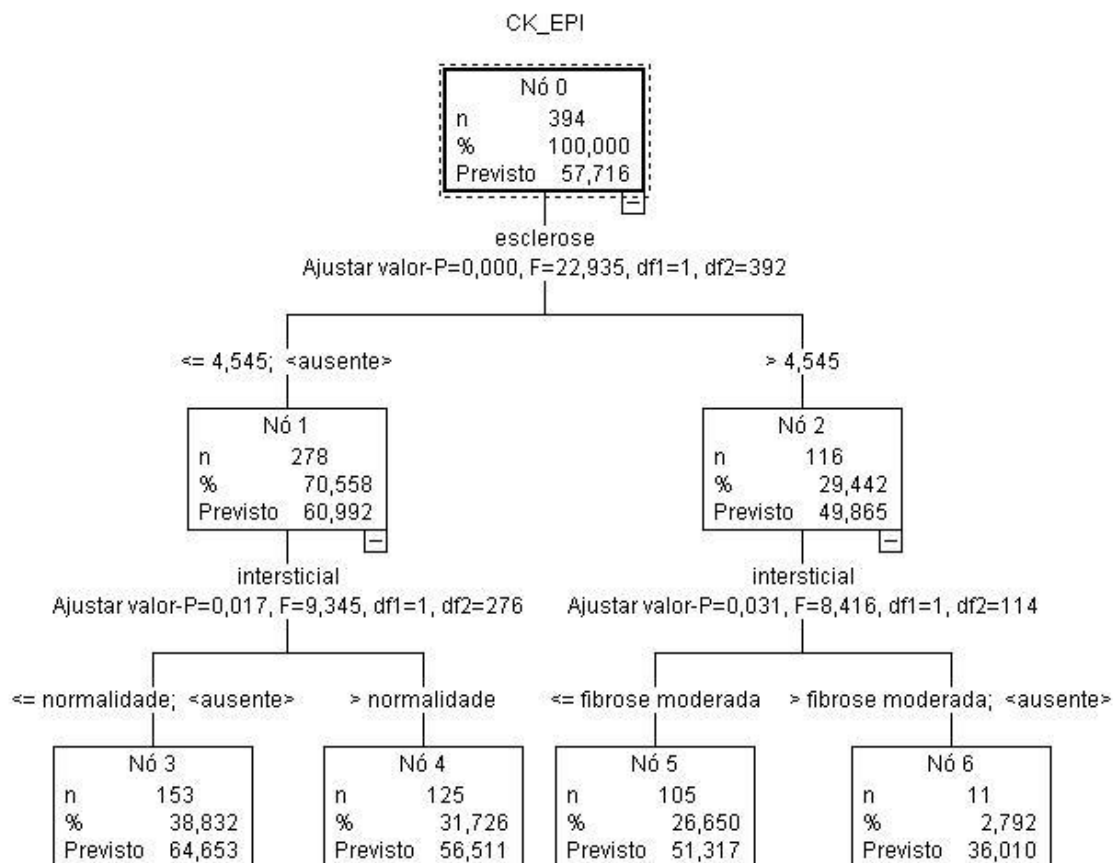


Figure 5: CHAID decision tree

Still in the second cut, G2 was subdivided into G5 and G6. G5, consisting of 105 patients (26.65%) who had the most moderate fibrosis, had a filtration

constant of the order of 51.317 mL / min. At the other end were the 11 patients (2.79%) who concentrated the highest scores of glomeruli and interstitial changes (G6), which had the worst observed GFR, with values of the order of 36.01 mL / min.

5. DISCUSSION

Despite the increase in the number of KT's performed worldwide, also in Brazil, demand still remains higher than supply, generating an increase in the number of patients on the waiting list³. According to data from São Paulo Health State Department, about 5% of these patients will die while waiting for a KT¹⁰.

In an attempt to minimize waiting time for an organ, a criteria flexibilization for kidney uptake resulted in a significant increase of transplanted patients, whose advantages in relation to dialytic therapy translate into a better recipient survival, representing a gain in the life expectation that varies from 3 to 9 years¹¹. However, although these organs are considered eligible for donation, concern about the impact of this strategy on long-term kidney function has augmented¹².

In this context, the great challenge today is to improve the prognosis of grafts from non-ideal donors, using guidelines to be followed during the pre, trans and post-transplant phases. Considering the stage that precedes the surgery, the pre-implantation biopsies have been used to evaluate the organ's viability and help in the decision about its use.

The routine use of pre-implantational biopsies has gained space since 1995, when Garber and colleagues were the pioneers to establish a direct correlation

between histology and end results in graft function⁵. According to these studies, an association between the glomerulosclerosis percentage in the biopsy and graft failure was observed, when glomerulosclerosis rates were higher than 20%, long-term graft survival could be worse⁵. Since then, transplantation centers around the world started to value the histological data obtained in biopsies performed prior to graft implantation to decide on the allocation or disposal of kidneys offered for transplantation^{6,7}.

However, the adoption of purely histological criteria to define organ viability may have an undesirable side effect, with approximately 40% of the kidneys from deceased donors and 45% of the organs obtained from donors with expanded criteria being discarded, data from United States of America¹³. As an aggravating factor, a recent systematic review by Wang et al no found direct correlation between long-term renal function and graft histological parameters⁹. According to these authors, even the papers that could demonstrate some relation presented serious methodological limitations with inconsistencies in the histological evaluation and interpretation⁹. Similarly, the heterogeneity of the studies did not allow to know clearly which histological lesions correlated better with late renal function, although some authors have suggested that glomerulosclerosis would be the most important factor⁵, others have associated with vascular intimal thickening (arteriosclerosis)¹⁴.

In fact, the results observed in our study reinforce the idea that the percentage of glomerulosclerosis observed in the graft correlates directly with worsening late glomerular filtration rate. However, it is important to note that, although the percentage of glomerulosclerosis is significant, the reduction in glomerular filtration rates estimated at the end of one year (eGFR) was not that

high. According to the data we obtained, for each 1% glomerulosclerosis present in TzB, there is a reduction of only 0.259mL / min in the filtration constant found. Even if we consider higher percentages of glomerulosclerosis, such as those above 20%, considered by Garber and collaborators as criteria for renal discard, they would cause a final reduction in the eGFR of approximately 5mL / min (20% glomerulosclerosis x 0.259). Despite the correlation between glomerulosclerosis and worsening graft function occurs, its importance may be overestimated. Our findings reinforce the questioning about the unrestricted use of this criterion, still used by most of the services, as the main parameter for the disposal of organs for transplantation ^{9,5}.

In an attempt to identify parameters that could be considered truly relevant in the evolution of the graft, Ortiz et al. Observed a correlation between the presence of vascular alterations and the worsening glomerular filtration rate. According to these authors, vascular changes, particularly atherosclerosis, would be associated with lower filtration rates at the end of six months and two years after transplantation ¹⁵. In our study, the TzB analysis using the histological score model allowed us to evaluate not only the atherosclerosis impact but also other potentially relevant vascular alterations such as hyalinosis, fibroelastosis and thrombosis, in an attempt to characterize an interdependent correlation between them and eGFR. Contrary to what was suggested by Ortiz et al., the analyzes in the present study didn't demonstrate that vascular changes, when present, had irrelevant impact on long-term renal function ($p = 0.194$). The study of inflammatory component did not show a significant association. Although it is possible to observe a trend in the reduction of eGFR by about 11.44mL / min,

considering the presence of inflammatory infiltrate in the sample, this finding was not statistically significant, probably due to its low occurrence.

Our evaluation model was very sensitive in identifying tubular and mainly interstitial changes, when present, had a significant impact on late renal function. These data show significant changes in relation to the tubular component, where a reduction of 1.4mL / min in the eGFR ($p = 0.036$) was observed for each degree of tubular alteration. In the same way of the tubular component, the interstitial changes demonstrated a high index of significance ($p = 0.000$), resulting in a higher compromise of the estimated filtration rate after 12 months, where for each degree of interstitial histological classification component there was a decrease of 5.22mL / min. It was demonstrated that interstitial fibrosis was the most striking criterion in late renal function, thus revealing an important criterion to be considered.

These results were confirmed by the CHAID decision tree analysis, where the patients who presented the worst glomerular filtration rates at the end of one year were those who concentrated the highest percentages of glomerulosclerosis with the worst fibrosis rates, with a eGFR of only 36.01 ml / min.

Therefore, in light of the considerations presented, it can be concluded that our results, besides adding to adding relevant information to the literature regarding the role of glomerular alterations, have identified that the tubulo-interstitial alterations exert an important influence on the evolution of the graft, since they significantly correlated with long-term renal function.

As study vulnerability, it is worth mentioning that the long-term KT evolution is multifactorial, being influenced not only by the graft characteristics, but also other factors related to the donor characteristics such as age, cause of death,

associated comorbidities and creatinine. The characteristics of the recipient should be considered in addition to clinical and surgical complications. In the present study we do not take into account these aspects, since at this stage of the study our objective was to identify only the histological factors directly related to late renal function. Furthermore, assuming that such factors are randomly and consistently distributed, and that all transplants were performed in the same institution and by the same team, it's considered that the possible impact of these factors has been diluted over time, especially with the increase of the sample size.

Finally, it is necessary to consider that it is practically impossible to control all selection biases in this complex process, regarding the characteristics of the receiver. The kidneys were selected by list order, compatibility and priority for each patient, being impossible to randomize this.

Bibliografy

- 1- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999; Dec 2;341(23):1725–1730.
- 2- Ministério da Saúde (BR). Coordenação geral do sistema nacional de transplantes. Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br>; 2018.
- 3- Registro Brasileiro de Transplantes – Associação Brasileira de Transplante de órgãos (ABTO). Ano XXIII, n 4. Acessado em outubro de 2018. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-imprensa-leitura-compressed.pdf>.
- 4- Farney AC, Rogers J, Orlando G, al-Geizawi S, Buckley M, Farooq U, et al. Evolving experience using kidneys from deceased donors with terminal acute kidney injury. *J Am Col Surg.* 2013;216(4):645-55; discussion 655-6.
- 5- Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, Amiri MH, Vera SR, Gaber AO. Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation* 1995; 60: 334–339.
- 6- Mueller TF, Solez K, Mas V. Assessment of kidney organ quality and prediction of outcome at time of transplantation. *Semin Immunopathol.* 2011;33:185– 199.
- 7- Jochmans I, Pirenne J. Graft quality assessment in kidney transplantation: not an exact science yet! *Curr Opin Organ Transplant.* 2011;16: 174–179
- 8- Wang CJ, Wetmore JB, Cravy GS, Kasiske BL. The Donor Kidney Biopsy and Its Implications in Predicting Graft Outcomes: A Systematic Review. *American Journal of Transplantation* 2015; 15: 1903–1914
- 10- Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo. Sistema Estadual de Transplantes. Taxa de mortalidade em lista de espera. São Paulo: Sistema Estadual de Transplantes; 2015 citado 2015 Jun 3. Disponível em: <http://ctxses.saude.sp.gov.br/> acesado em 15 janeiro de 2019.
- 11- Audard V, Matignon M, Dahan K, Lang P, Grimbert P. Renal transplantation from extended criteria cadaveric donors: problems and perspectives overview. *Transpl Int* 2008;21:11-7

- 12- Mota LS, Oliveira CMC, Pinheiro Jr FML, Santos, LCO, Nobrega DG, et al. Comparative study between kidney transplantation with deceased donor expanded criteria and donor standard criteria in a single center in Brazil. *J Bras Nefrol* 2016;38(3):333-343
- 13- Scientific Registry of Transplant Recipients Annual Data Report 2012. Available from: http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2012/flash/01_kidney_13/index.html#/13/
- 14- Kasiske BL, Stewart DE, Bista BR, et al. The role of procurement biopsies in acceptance decisions for kidneys retrieved for transplant. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 562–571.
- 15- Ortiz F, Paavonen T, Tornroth T, et al. Predictors of renal allograft histologic damage progression. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:817–824.

