



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

Fernando Ferreira Gomes Filho

Estudo da correlação entre a biópsia de tempo zero e das características clínicas do doador e do receptor com a estimativa de filtração glomerular tardia em transplantados renais.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Cirurgia e Medicina Translacional.

Orientador: Professor associado Paulo Roberto Kawano

Botucatu

2023

Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”

Faculdade de Medicina de Botucatu

Fernando Ferreira Gomes Filho

Estudo da correlação entre biopsia de tempo zero e das características clínicas do doador e do receptor com a estimativa de filtração glomerular tardia em transplantados renais

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Cirurgia e Medicina Translacional

Orientador: Prof. Associado Paulo Roberto Kawano

Botucatu

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Gomes Filho, Fernando.

Estudo da correlação entre a biópsia de tempo zero e das características clínicas do doador e do receptor com a estimativa de filtração glomerular tardia em transplantados renais / Fernando Gomes Filho. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Paulo Roberto Kawano
Capes: 40102092

1. Insuficiência renal crônica. 2. Rins - Transplante. 3. Biopsia. 4. Taxa de filtração glomerular. 5. Estudos de coortes. 6. Estudos transversais.

Palavras-chave: Biopsia de tempo zero; Taxa de filtração glomerular estimada; 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 doutorado, pela doutrinação do estudo e carreira acadêmica.

A minha esposa Tamiris Alcaraz pela paciência, companheirismo e entendimento das infinitas horas, que poderiam ser de descanso, dedicadas a essa tese.

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

Resumo em português

Introdução: O transplante renal (TR) é considerado o procedimento de escolha para o tratamento da doença renal crônica em estágio terminal (DRC). Com intuito de aumentar a disponibilidade de órgãos para transplante, a biopsia de tempo zero (BTz) é amplamente utilizada em todo o mundo orientando a alocação de órgãos em transplantes de doadores falecidos. Entretanto, as evidências de que estejam associadas à importantes desfechos clínicos ainda permanece incerta.

Objetivo: Correlacionar achados da BTz com as taxas de filtração glomerular estimada (TFGe) ao final de um ano considerando as principais variáveis relacionadas tanto aos doadores como aos receptores e enxerto, na tentativa de identificar uma possível interação entre elas e sua eventual interferência na função renal tardia.

Materiais e métodos: Estudo de coorte retrospectivo transversal que analisou 392 TR realizados no Hospital das Clínicas de Botucatu durante o período de 2007 a 2017. Os achados histopatológicos da BTz foram estudados e classificados de acordo com diferentes compartimentos, assim como informações referentes às principais variáveis clínicas e laboratoriais, tanto dos receptores quanto dos doadores. A partir desses dados foram construídos modelos de regressão linear considerando-se os critérios histológicos a partir da BTz correlacionando com a TFGe ao final de 1 ano (modelo 1). Uma segunda análise da TFGe foi realizada levando-se em conta os critérios histológicos e as principais variáveis do doador e do receptor (modelo 2).

Resultados: A média de idade dos doadores foi de 39 anos sendo 56,9% do sexo masculino. As principais causas de morte foram o acidente vascular cerebral (45,9%) e o trauma crânio encefálico (44,3%). O valor médio da creatinina no momento da captação foi de 1,35 mg/dL. Os receptores tinham em média 49 anos, sendo 60% masculino. Destes, 352 estavam em hemodiálise e 17 no segundo transplante. A principal causa de DRC foi indeterminada (26%) seguida de hipertensiva (25%). O tempo médio de isquemia fria foi de 22 horas e 57% receberam Basiliximab na indução. De acordo com o modelo 1, as principais alterações na BTz que se correlacionaram com a TFG_e, foram a glomeruloesclerose ($p=0.02$), as alterações intersticiais ($p=0.03$) e as tubulares ($p=0.048$). Já no modelo 2, a maior idade do doador, a presença de rejeição durante o período de seguimento e o tempo de isquemia fria foram os fatores que impactaram negativamente na TFG_e

Conclusão: A BTz continua a ter seu papel na decisão sobre alocação de órgãos para transplante, mas além da glomeruloesclerose, as alterações tubulares e intersticiais também devem ser valorizadas. Nossos resultados mostram que é possível realizar o TR em casos selecionados, mesmo com uma biópsia não favorável. Nesta situação, rins com biópsias marginais provenientes de doadores jovens e com baixo tempo de isquemia fria poderiam ser utilizados com objetivo de aumentar a oferta de órgãos, sem prejuízo significativo da função ao final de um ano.

Palavras chave: Biópsia de tempo zero, taxa de filtração glomerular estimada, transplante renal

Abstract in English

Introduction: Kidney transplantation (KT) is considered the gold standard for the treatment of end-stage chronic kidney disease (CKD). In order to increase the organs availability for transplantation, the time zero biopsy (TZb) is widely used around the world guiding the allocation of organs in transplants from deceased donors. However, evidence that they are associated with important clinical outcomes remains unclear.

Objective: To correlate TZb findings with estimated glomerular filtration rates (eGFR) at the end of one year, considering the main variables related to donors and recipients, in an attempt to identify a possible interaction between them and their possible interference in late renal function.

Materials and methods: Cross-sectional retrospective cohort study that analyzed 392 KT performed at the Botucatu Clinic Hospital during the period from 2007 to 2017. The histopathological findings of TZb were studied and classified according to different compartments, as well as information regarding the main variables clinical and laboratory tests of recipients and donors. From these data, linear regression models were built considering the histological criteria from the TZb correlating with the eGFR at the end of 1 year (model 1). A second eGFR analysis was performed taking into account the histological criteria and donors and recipients variables (model 2).

Results: The average donors age was 39 years old, with 56.9% being male. The main death causes were stroke (45.9%) and traumatic brain injury (44.3%). The average creatinine value at the harvest time was 1.35 mg/dL. Recipients were 49 years old on average, 60% male. Of these, 352 were undergoing hemodialysis and 17 were undergoing the second transplant. The main cause of CKD was undetermined (26%) followed by hypertensive (25%). The average time of cold ischemia was 22 hours and 57% received Basiliximab at induction. According to model 1, the main changes in TZb that correlated with eGFR were glomerulosclerosis ($p=0.02$), interstitial changes ($p=0.03$) and tubular changes ($p=0.048$). In model 2, the donor's older age, the presence of rejection during the follow-up and the duration of cold ischemia were the factors that negatively impacted the eGFR.

Conclusion: TZb continues to be important in the decision on organ allocation for transplantation, but in addition to glomerulosclerosis, tubular and interstitial alterations should be valued. Our results showed that it is possible to perform KT, in selected cases, with an unfavorable biopsy. Kidneys with marginal biopsies from young donors with a low cold ischemia time could be used with the aim of increasing the supply of organs, without significant impairment of function at the end of one year.

Key words: Time zero biopsy, estimated glomerular filtration rate, kidney transplantation.

i. LISTA DE ABREVIATURAS

ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos

AVC: acidente vascular cerebral

BTz: Biopsia de tempo zero

COVID 19: Coronavirus tipo 2 2019

CKDEPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)

dL: decilitro

DM: *Diabetes mellitus*

DRC: Doença renal crônica

EUA: Estados Unidos da América

EQM: Erro quadrático médio

FR: Função renal

GNC: Glomerulonefrite crescente pauci-imune

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

IRC: Insuficiência renal crônica

KDPI (*Kidney Donnor Profile Index*): Perfil do doador renal

m²: metro quadrado

mg: miligrama

min: minutos

mL: mililitros

NTA: Necrose tubular aguda

R²: R ao quadrado

RC: Rejeição crônica

RTB: Registro de Transplantes Brasileiros

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

TRf: Transplante renal doador falecido

i. ABBREVIATIONS LIST

ABTO: Brazilian organ transplant association (Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos)

ASE: average squared error

ATN: Acute tubular necrosis

CKD: Chronic kidney disease

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

dL: decilitro

DM: *Diabetes mellitus*

dKT: Deceased kidney transplantation

GNC: Crescentic glomerulonephritis pauci-immune

HC-FMB: Clinic Hospital from Botucatu medicine school

HE: Hematoxylin eosin

HLA: Human Leucocyte Antigen

m²: square meter

mg: miligrama

min: minutes

mL: mililitros

eGFR: estimated glomerular filtration rate

KT: Kidney transplantation

KDPI: Kidney Donnor Profile Index

R²: R squared

SAH: Systemic Arterial Hypertension

SCR: serum creatinine

TBI: Traumatic Brain Injury

TZb: Time zero biopsy

SUMÁRIO

i.	Lista de abreviaturas	5
ii.	Abbreviation list	7

A. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.	Revisão da literatura	11
1.1.	Contextualização	12
1.2.	Panorama da insuficiência renal crônica no Brasil	12
1.3.	História do transplante renal	15
1.4.	O transplante renal no Brasil	18
1.5.	Complicações do transplante renal	21
1.6.	Fatores que influenciam na evolução do paciente submetido ao transplante renal	23
16.1.	O papel da biópsia pré-transplante	23
16.2.	Fatores relacionados ao doador	28
16.3.	Fatores relacionados ao receptor	31
1.7.	Bibliografia	36

B. ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLES

1.	Introduction.....	44
2.	Patients and methods	46
2.1.	Clinical variables.....	47
2.2.	Time zero biopsy data.....	47
2.3.	Receptors data.....	48
2.4.	Graft data.....	48
2.5.	Follow up data.....	48
3.	Statistical analysis.....	49

4. Results	51
4.1. Donors' characteristics	51
4.2. Histopathology evaluation	53
4.3. Laboratory evaluation.....	56
4.4. Receptors evaluation.....	57
4.5. Histopathology score	59
5. Discussion	68
6. Bibliography	76
C. ARTIGO CIENTIFICO EM PORTUGUES	79
1. Introdução	80
2. Pacientes e Métodos	82
2.1. Variáveis clínicas	83
2.2. Dados da biópsia tempo zero	83
2.3. Dados dos receptores	84
2.4. Dados referentes ao enxerto	84
2.5. Dados evolutivos	84
3. Análise estatística	85
4. Resultados	87
4.1. Caracterização dos doadores	87
4.2. Avaliação histopatológica	88
4.3. Avaliação laboratorial	92
4.4. Avaliação do receptor	93
4.5. Escore histológico	95
5. Discussão.....	103
6. Anexos.....	112
Certificado de aprovação do CEP	

A. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. Contextualização

O transplante renal (TR) consiste no tratamento de escolha para a insuficiência renal crônica (IRC) em estágio 5, 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, já foram bastante explorados nos doadores falecidos [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 final do enxerto, com já sugerido por Garber e colaboradores [GARBER et al, 1995]. Em recente trabalho Gomes Filho e colaboradores demonstraram que fatores como a glomeruloesclerose e alterações túbulos intersticiais podem estar relacionados com resultado final após o processo de transplante [GOMES FILHO et al, 2021].

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 considerada 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 17 de setembro de 2022]. Pode ser definida como uma alteração da estrutura e/ou da função renal (FR) que perdura por mais que três meses, 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 acomete cerca de 1,2 a 1,5 milhões de habitantes , em seus diferentes estágios [ROMÃO JR et al, 2004]. De acordo com dados do relatório do Censo Brasileiro de Diálise Crônica de 2012, acredita-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 crônico degenerativas como a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o *Diabetes mellitus* (DM) figuram entre as principais causas de DRC 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, conseqüentemente, 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 DRC 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, os 8,6% restantes, em vigência de diálise peritoneal [SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 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 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2014). Atualmente, de acordo com dados recentes da SBN, estima-se que no Brasil 144.779 pacientes dependam de alguma modalidade de tratamento dialítico, sendo em sua maioria em hemodiálise (92,6%), seguido de diálise peritoneal (7,4%). Destes, 23% estão inscritos em lista de transplante [Censo Brasileiro de Dialise, 2020].

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 [SILVA NETO, 2004].

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 [SILVA e NETO et al, 2022]. 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. [BARRY et al, 2010].

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 glicocorticoide 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 do paciente transplantado [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 confrontado 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 5 [OTTEN et al, 2014] podendo ser indicado tanto para pacientes já em tratamento dialítico, 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. Infelizmente, o número de transplantes realizados é muito inferior à quantidade de pacientes com DRC terminal aguardando em fila de espera.

Dados do registro brasileiro de transplantes de 2021 estimam a necessidade de transplante renal para 12.609 possíveis receptores e disponibilidade de apenas 4.750 órgãos para transplante [RTB 2021]. Somente em 2021, 15.640 pacientes ingressaram em lista de espera para TR, sendo que 3.009 saíram de lista devido a óbito enquanto aguardavam órgão [RTB 2021].

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, econômicos 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]. Atualmente figuramos entre os quatro países em número de transplantes renais realizados, de acordo com um censo de 35 países, estando atrás apenas dos Estados Unidos da América, China e Índia [RTB 2021].

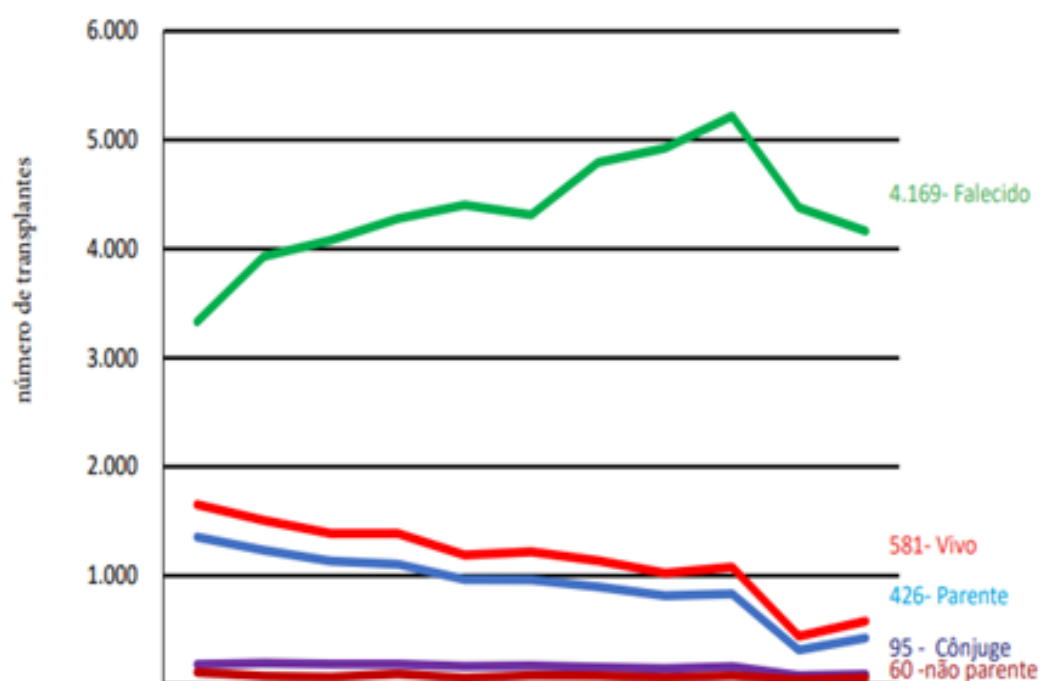
No entanto, apesar dos esforços governamentais e institucionais na tentativa de minimizar os impactos econômicos e sociais da DRC, também no

Brasil, a quantidade de rins disponíveis para TX não é suficiente para atender ao total de pacientes 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]. De acordo com dados atualizados, estima-se que 27.613 pacientes estão inscritos em lista de transplante renal no país [RTB, 2021].

Infelizmente, esse tempo de espera acaba por resultar 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 recuperação 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].

De acordo com dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), o número de TR realizados no Brasil vinha crescendo de maneira significativa nas últimas décadas. Entretanto, com a pandemia de COVID 19, a maioria dos países foi obrigado a interromper parcialmente a prestação de serviços essenciais de saúde em todas as suas modalidades, comprometendo também os diferentes programas de transplante. Sendo assim, em 2020 foram realizados exatos 4.750 TR, dos quais, 581 intervivos e 4.169 com doadores falecidos. Esses números estão abaixo dos padrões pré-pandemia onde, em

2019, contabilizou-se 6.296 TR realizados em todo o país. Apenas em nível de comparação, o número de TR em 2020 se aproxima daquele observado em 2011, sugerindo que a pandemia resultou em um retrocesso de quase uma década no programa de transplante brasileiro. (Gráfico 1)



	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Falecido	3.330	3.930	4.079	4.278	4.403	4.311	4.795	4.926	5.219	4.379	4.169
Vivo	1.652	1.506	1.388	1.387	1.189	1.219	1.136	1.024	1.077	443	581
Parente	1.354	1.232	1.134	1.104	964	962	897	815	832	317	426
Não Parente - Cônjuge	185	197	187	187	166	173	158	147	165	82	95
Não Parente - outros	113	77	67	96	59	84	81	62	80	44	60
Total	4.982	5.436	5.467	5.665	5.592	5.530	5.931	5.950	6.296	4.822	4.750

Gráfico 1: Número de transplantes renais realizados na última década conforme tipo de doador [RTB, 2021].

Considerando que essa disparidade entre a oferta e procura de órgãos para TX 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 tais como fígado ou pâncreas, com uma incidência na faixa de 5 a 10% [HUMAR et al, 2005]. No entanto, o diagnóstico precoce e a intervenção adequada são cruciais para minimizar seu impacto sobre o enxerto e, consequentemente, para o receptor. Embora as complicações clínicas e cirúrgicas tenham um impacto substancial na morbidade e na mortalidade do paciente transplantado, elas serão aqui brevemente abordadas, pois não constituem o foco principal de nossa discussão.

As complicações urológicas ocorrem em 4% a 8% dos pacientes destacando-se as linfocèles, 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, pseudoaneurismas 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, evolve 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.

1.6.1. 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, 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. A definição de doador expandido envolve a obtenção de órgãos provenientes de doadores com idade superior a 60 anos ou acima de 50 anos, com pelo menos dois dos seguintes critérios: hipertensão arterial sistêmica, creatinina final acima de 1,5 mg/dL e morte proveniente de acidente cerebrovascular. [PASCUAL et al, 2008].

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], 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 sobrevida 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 biopsias 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). [WANG et al, 2015].

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]. 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 [KASISKE et al, 2014]. Gomes Filho e colaboradores encontraram associação entre maiores porcentagens de glomeruloesclerose e alterações túbulo intersticiais com piora das taxas de filtração glomerular ao final de um ano do TR [GOMES FILHO et al, 2021].

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] 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]. Há ainda a preocupação de que a biópsia pré transplante não é realizada em todos os centros, algumas vezes por falta de padronização, outras por receio de provocar uma lesão renal ou mesmo atrasar o processo de transplante renal. Pensando nisso, Yoo e colaboradores desenvolveram uma ferramenta baseada em dados não invasivos para tentar estimar os achados referentes a uma biópsia [Yoo et al, 2022].

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. [RAMIREZ et al, 2014].

1.6.2. Fatores relacionados ao doador

À medida que a medicina avança e os cuidados com o paciente portador de doença renal crônica terminal evoluem, os receptores tendem a ser mais idosos e com múltiplas comorbidades. Paralelamente, os doadores também são mais velhos e padecem das mesmas comorbidades como diabetes, hipertensão e doenças cérebro vasculares, as quais por sua vez, podem acarretar maiores índices de complicações precoces e tardias ao receptor.

No entanto, ainda não está claro como os fatores de risco do doador e do receptor interagem entre si. [BOCCHI et al,2023]

Embora pareça intuitivo imaginar que as características do doador como idade, sexo, raça, etc e/ou suas eventuais comorbidades possam ter algum impacto na sobrevida do órgão transplantado, a escassez de estudos de

qualidade disponíveis na literatura sobre o tema, demonstram claramente a dificuldade na abordagem deste assunto. Isto acontece porque é praticamente impossível analisar isoladamente a influência de cada fator nesta complexa interação entre mecanismos os inerentes ao receptor e ao doador, ainda mais se consideramos a interferência de fatores externos como as drogas imunossupressoras, por exemplo. Sendo assim, os poucos estudos disponíveis avaliam de modo bastante superficial apenas alguns desses fatores, sem ousar afirmar categoricamente qualquer correlação inequívoca entre os mesmos e a sobrevida do enxerto.

Neste sentido, a idade do doador, por exemplo, parece estar associada a melhores desfechos finais e maior sobrevida do órgão após o transplante renal. O aumento da idade do receptor no momento do TR associada à maior utilização de órgãos provenientes de doadores marginais estão associados à maior incidência de função retardada do enxerto, hospitalização prolongada, função inferior do aloenxerto a longo prazo e pior sobrevida do paciente. Si Nga e colaboradores afirmam que mesmo rins provenientes de quadro com lesões agudas apresentam melhores resultados finais quando são provenientes de doadores jovens [SI NGA et al, 2016]. De acordo com Gerbase-DeLima e colaboradores, a pior sobrevida do enxerto foi observada em transplantes com doadores com idade entre 50 a 59 anos com critério expandido, enquanto o impacto na sobrevida dos pacientes já era observado em transplantes com doadores padrão com 50 a 59 anos. Uma observação interessante foi que não houve diferença na sobrevida do enxerto em receptores mais jovens e mais velhos quando o doador tinha mais que 60 anos, reforçando o conceito de que rins de doadores idosos devem ser alocados preferencialmente para receptores

idosos. [GERBASE-DELIMA et al, 2020].

Da mesma forma, a causa do óbito do doador parece se relacionar com o desfecho renal, sendo que causas cérebro vasculares tendem a apresentar piores resultados devido ao maior risco de comprometimento vascular. Audard e colaboradores em revisão sobre o tema afirmam que rins provenientes de doadores de critério expandido terão piores resultados quando comparados com rins provenientes de doadores padrão porém, ainda assim, com maior sobrevida e qualidade de vida quando comparado com os pacientes em lista e diálise [AUDARD et al,2008].

Doenças crônicas como o diabetes (DM) também são motivo de preocupação e seu impacto na evolução do paciente transplantado tem sido estudadas. O DM é considerado contraindicação formal para doação de rim por doador vivo, mas seu impacto e na alocação de órgãos provenientes de doadores falecidos diabéticos está evoluindo. Conforme discutido previamente, diferentes propostas têm sido consideradas com intuito de permitir a alocação de rins de doadores marginais à medida que sua utilização se expande impulsionada pela demanda crescente de órgãos. Vale lembrar, que o DM do doador não está incluído como fator de risco na definição de doador com critério expandido. [COHEN et al, 2016]

Entretanto, seu impacto no paciente transplantado não pode ser menosprezado. O novo Sistema de Alocação de Rim implementado em 2014, por exemplo, utiliza o Índice de Perfil de Doador de Rim com base em 10 fatores do doador para atribuir uma pontuação de risco para a sobrevida do enxerto pós-

transplante, com destaque de maior peso para o doador diabético. [ISRANI et al, 2014]

Apesar da baixa disponibilidade de órgãos para TX, o DM nos doadores tem sido um importante motivo para o descarte de rins. Usando dados da UNOS até 2008, Sung e colaboradores relataram uma taxa de descarte de 39%, 57% e 21% para doadores diabéticos, doadores diabéticos com critério expandido e doadores diabéticos de critérios padrão, respectivamente [SUNG et al, 2008]

A preocupação em classificar adequadamente a qualidade do rim a ser transplantado, motivou a proposição de diversos escores na tentativa de prever a evolução do TR. Neste sentido, o Índice de Perfil de Doador de Rim (KDPI) é uma medida numérica que combina 10 fatores associados a doadores em uma escala percentual, de modo que porcentagens de KDPI mais baixas e mais altas correspondem a rins de doadores falecidos de qualidade superior e inferior, respectivamente, em relação à qualidade dos rins de doadores falecidos no anteriores 1-3 anos. [GUIDE TO THE AUSTRALIAN KDPI, 2016]

Uma pontuação KDPI de 0% indica um rim de doador que deverá ter melhor sobrevida do aloenxerto do que todos os outros rins de doadores transplantados no mesmo ano. Em contraste, uma pontuação KDPI de 100% sugere que o rim é projetado para ter a pior sobrevida do aloenxerto em comparação com todos os outros rins transplantados naquele ano. Infelizmente, no Brasil, não existe uma equação que quantifique o risco com base em nosso perfil de doadores.

1.6.3. Fatores relacionados ao receptor

Embora os resultados a curto prazo do TR tenham melhorado continuamente nos últimos 20 anos, os resultados em longo prazo melhoraram muito pouco. A definição de longo prazo não está perfeitamente clara na literatura, mas, esquematicamente, representa a morte do paciente e a disfunção renal levando à perda do enxerto a partir do quinto ano pós-transplante. Em linhas gerais, após o transplante, metade dos receptores morrerá com o aloenxerto funcionando, enquanto a outra metade perderá o enxerto por várias causas. [EL-ZOGHBY et al, 2009]. Entre os muitos fatores que influenciam o resultado a longo prazo do TR, os fatores ao receptor são de fundamental importância. [LAMB et al, 2012].

Assim, quando analisamos a população de receptores, a idade se mostra como fator de suma importância. De acordo com Ramirez e colaboradores, a idade do receptor está associada a piores desfechos e maiores taxas de mortalidade após TX. Ainda de acordo com os mesmos autores, nefropatias por BK vírus, creatinina sérica e elevado números de biopsias do enxerto também se relacionaram a maiores taxas de perda do *mesmo* [RAMIREZ et al, 2022]. Tais achados foram confirmados por estudos realizados a partir de bases de dados norte americanas em transplante, as quais revelaram que a sobrevida do transplantado em 5 anos foi de 67,2% quando a idade do receptor era ≥ 65 anos, mas que aumentava para 80,1% quando o receptor tinha menos que 65 anos. Da mesma forma, a sobrevida do enxerto em cinco anos foi de 60,9% no primeiro grupo e de 71,3 no segundo. [RAMIREZ et al, 2022].

Da mesma forma, a presença de comorbidades nos receptores tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS) também demonstrou uma correlação com piores resultados. Os eventos cardiovasculares são a principal causa de óbito nos pacientes pós transplante renal, tendo a HAS como comorbidade prevalente em cerca de 90% dos casos, mesmo após o transplante. Segundo Loutradis e colaboradores o difícil controle da HAS pós transplante se dá por um mecanismo complexo que engloba sistemas renais do rim primitivo e do enxerto [LOUTRADIS et al, 2021]

A origem étnica tem sido considerada por muitos anos como tendo um grande impacto deletério no resultado do enxerto por razões imunológicas e não imunológicas. Nos Estados Unidos, estudos da sobrevida do enxerto mostraram variar por grupo racial/étnico, independentemente do tipo de doador, onde as diferenças aumentaram com o tempo pós-transplante. Uma análise da sobrevida do enxerto em vários momentos (3 meses, 1, 5 e 10 anos) mostrou que os afro-americanos apresentaram a menor sobrevida do enxerto em cada intervalo de tempo. Esse achado foi explicado por uma maior incidência de função retardada do enxerto e rejeição aguda devido a mecanismos não totalmente compreendidos, incluindo níveis mais altos de moléculas coestimuladoras e expressão de antígenos Duffy nos eritrócitos. [SELLARES et al, 2012].

Dois outros fatores interligados influenciam os resultados a longo prazo. O primeiro é o tempo gasto em diálise, cujo papel desse fator foi descrito no início dos anos 2000. De acordo com Meier-Kriesche e colaboradores quanto maior o tempo de diálise, pior o resultado a longo prazo [MEIER-KRIESCHE et al,

2005]. As complicações cardiovasculares no momento do transplante são o segundo fator importante a ser considerado, e sua frequência está claramente correlacionada com o tempo de diálise. É bem reconhecido que pacientes com doença renal terminal apresentam um risco aumentado de doença cardiovascular prematura, sendo o risco para indivíduos em hemodiálise entre 10 e 20 vezes maior que a população em geral [JARDINE et al, 2011].

Finalmente, a escolha da terapia imunossupressora também merece destaque neste contexto. Métodos modernos de imunossupressão diminuíram a incidência de rejeição aguda em aproximadamente 10% durante os primeiros meses pós-transplante [LAMB et al, 2012]. Surpreendentemente essa diminuição não resultou em melhora significativa em longo prazo, embora dados confiáveis relacionados a essa questão não estejam disponíveis [LEGENDRE et al, 2014].

Diversos estudos na atualidade visam esclarecer quais esquemas apresentam melhores resultados, isso é, desfechos finais favoráveis com menores taxas de rejeição e complicações. Este assunto é bastante extenso e não se constitui objeto desta discussão. Entretanto, de maneira bastante simplificada, convencionalmente, os anticorpos monoclonais direcionados contra o receptor de interleucina-2 (IL-2) ativado, como o basiliximabe, têm sido reservados para pacientes de baixo a moderado risco imunológico, enquanto os agentes depletos, como timoglobulina e alemtuzumabe, têm sido usados em receptores de alto risco que recebem transplante renal [GUNDROO et al, 2015]. A Cochrane Collaboration publicou uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados que compararam o antagonista do receptor de IL-2, como basiliximabe, indução com placebo e timoglobulina. As taxas de rejeição aguda

foram menores com o antagonista do receptor de IL-2 versus placebo e a perda do enxerto foi reduzida. No entanto, a timoglobulina não foi mais eficaz na prevenção da rejeição, e o perfil de segurança favoreceu a indução do antagonista do receptor de IL-2 [WEBSTER et al, 2010]. Jarmi colaboradores, observaram que o uso do basiliximab durante a indução pode estar associado com o declínio da TFG após 5 anos do TR e maior risco de proteinúria. [JARMI et al, 2020].

Frente às inúmeras opções de drogas para indução e associações a serem utilizadas na manutenção da imunossupressão., na era atual do transplante, tem sido prática comum selecionar a terapia mais adequada com base em considerações de risco-benefício para cada paciente.

1.7. BIBLIOGRAFIA

1. The Transplantation Society of Australia and New Zealand. A guide to the Australian Kidney Donor Profile Index (KDPI) [Internet]. Sydney: Tsanz; 2016 [citado 18 Abr 2023].Disponível:<https://tsanz.com.au/storage/documents/AustralianKDPIINFOv10.pdf> [acessado em 6 de setembro de 2021]
2. Abul K, Abbas AH. Imunologia Celular e Molecular. Editora Saunders. 2005.
3. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado 2010-2017. São Paulo: ABTO; [2018] [citado 11 Abr 2023]. (Registro brasileiro de transplantes; ano XXIII, n. 4). Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-imprensa-leitura-compressed> [acessado em 6 de setembro de 2021]
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. Bocchi F., Beldi G., Kuhn C., Storni F., Muller N., Sidler D., Impact of marginal donor to marginal recipient kidney transplant on delayed graft function and outcome. medRxiv 2023.03.27.23287806.
10. Brazilian Dialysis Survey 2020. Braz. J. Nephrol. 2022. 1-9.
11. Cohen JB, Bloom RD, Reese PP, et al. National outcomes of kidney

- transplantation from deceased diabetic donors. *Kidney Int.* 2016;89:636–647.
12. 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.
 13. Coulange C. Surgical treatment of urinary collections and obstructions in renal transplantation. *J Radiol.* 1994;75:45-7. .
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Emiroglu R, Karakayali H, Sevmis S, Arslan G, Haberal M. Vascular complications in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2001; 33:2685-6.
 18. El-Zoghby ZM , Stegall MD , Lager DJ , et al . Identificando causas específicas de perda de aloenxerto renal . *Am J Transplant* 2009 ; 9 : 527
 19. 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.
 20. 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.
 21. Garcia-Garcia G, Harden P, Chapman J: The global role of kidney transplantation. *Indian J Nephrol.* 2012; 22(2): 77–82.
 22. Gerbase-DeLima M, de Marco R, Monteiro F, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO, Mine KL. Impact of Combinations of Donor and Recipient Ages and Other Factors on Kidney Graft Outcomes. *Front Immunol.* 2020 May 22; 11:954].
 23. Gomes Filho F F; de Andrade L G M; Amaro J L; Barreti P; Yamamoto H A; Guerra R; Ordones F V; Pajolli P R; Dos Santos D C; Reis L O; Kawano P R; Impacto f Time-Zero Biopsy on the Outcome of Transplanted Kidneys. *Tranplantation Proceedings* 2021; 53: 2895-2899.

24. Guerra R, Kawano PR, Amaro MP, Yamamoto HA, Gomes Filho FF, Amaro JL, El Dib RP, Garcia-Perdomo HA, Reis LO. Acute graft thrombosis in patients who underwent renal transplant and received anticoagulant or antiplatelet agents. A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Exp Urol*. 2022 Jun 15;10(3):129-141. PMID: 35874286; PMCID: PMC9301061.
25. Gundroo A, Zachariah M, Singh N, Sharma R. Alemtuzumab (Campath-1H) experiência em transplante renal o que aprendemos; práticas atuais; e espaço para o futuro? *Curr Opin Transplante de Órgãos*. 2015; 20 (6):638–642
26. 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.
27. Humar, A. and Matas, A. J.: Surgical Complications After Kidney Transplantation. *Seminars in Dialysis*. 2005; 18:505–510.
28. 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.
29. Israni AK, Salkowski N, Gustafson S, et al. New national allocation policy for deceased donor kidneys in the United States and possible effect on patient outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1842–1848
30. Jardine AG, Gaston RS, Fellström BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet* 2011; 378: 1419
31. Jarmi T, Khouzam S, Shekhar N, Hosni M, White L, Hodge DO, Mai ML, Wadei HM. The Impact of Different Induction Immunosuppressive Therapy on Long-Term Kidney Transplant Function When Measured by Iothalamate Clearance. *J Clin Med Res*. 2020 Dec;12(12):787-793].
32. Jochmans I, Pirenne J. Graft quality assessment in kidney transplantation: not an exact science yet. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011;16: 174–179
33. Kahan BD, Ponticelli C. Surgical complications. In: Dunitz M, Principles and practice of renal transplantation. London: Blackwell; 2000. p.219-50.
34. 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.
35. Knoll GA . Transplante renal no idoso . *Am J Kidney Dis* 2013 ; 61 : 790 .

36. 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.

37. Lacombe M. Arterial stenosis complicating renal allotransplantation in man: a study of 38 cases. *Ann Surg.* 1975; 181:283-8.

38. Lamb KE , Lodhi S , Meier-Kriesche HU . Sobrevida de aloenxerto renal a longo prazo nos Estados Unidos: uma reavaliação crítica . *Am J Transplant* 2012 ; 11 : 450

39. Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2014 Jan;27(1):19-27].

40. Louridas G, Botha JR, Meyers AM, Myburgh JA. Vascular complication of renal transplantation: the Johannesburg experience. *Clin Transplant.* 1987; 1:240-5.

41. Loutradis C, Sarafidis P, Marinaki S, Berry M, Borrows R, Sharif A, Ferro CJ. Role of hypertension in kidney transplant recipients. *J Hum Hypertens.* 2021 Nov;35(11):958-969. doi: 10.1038/s41371-021-00540-5. Epub 2021 May 4. PMID: 33947943

42. Manfro RC, Carvalhal GF. Simpósio sobre Transplantes: Transplante renal. Rio Grande do Sul: Porto Alegre, 2003.

43. Silva Neto ML. História dos transplantes [Internet]. Goiânia: Puc Goiás 2016 [citado 20 Dez 2022]. Disponível em: http://www.pucgoias.edu.br/ucg/institutos/nepss/monografia/monografia_02.pdf [acessado em dezembro de 2018].

44. 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.

45. 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.

46. Meier-Kriesche HU, Schold JD. The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation. *Semin Dial* 2005; 18: 499
47. 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.
48. National Kidney Foundation . Definition and Classification of Stages of Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases.* 2002; 39:S46-S75.
49. Oosterhof GO, Hoitsma AJ, Witjes JA, Debruyne FM. Diagnosis and treatment of urological complications in kidney transplantation. *Urol Int.* 1992; 49:99-103.
50. Ortiz F, Paavonen T, Tornroth T, et al. Predictors of renal allograft histologic damage progression. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:817–824
51. 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.
52. 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.
53. Pascual J; Zamora J; Pirsch J D; A Systematic Review of Kidney Transplantation From Expanded Criteria Donors. *American J Kidney Diseases* 2008; 52; 553-586.
54. Paul LC. Chronic allograft nephropathy: an update. *Kidney Int* 1999; 56:783-93.
55. Pestana JOM, Filho APS, Melaragno CS. Transplante renal. Ajzen, H, Schor N. *Nefrologia-Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar.* Barueri: Editora Manole, 2005, 543-568.
56. 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.
57. Ramirez J. P., Lopez A. G., Herrera S.S., Jaramillo N.P., Lopez J.G., Salinas J.B., Enriquez S.R., Herrera G.H., Luque F.G.. Risk factors for graft loss and death among kidney transplant recipients: A competing risk analysis. *PLoS One.* 2022 Jul 14;17(7):e0269990. doi: 10.1371/journal.pone.0269990. PMID: 35834500; PMCID: PMC9282472
58. Registro Brasileiro de Transplantes: Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada Estado 2014-2021; Ano XXVIII n 4. São Paulo: ABTO; [2022] [citado 13 abril de 23]. Disponível em:

<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-imprensa-leitura-compressed> [acessado em 12 de abril de 23].

59. Romão Junior J.E. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2004; 26(1):1-3.
60. 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.
61. 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.
62. Scientific Registry of Transplant Recipients Annual Data Report 2012. Health Resources and Services Administration. [Internet]. Rockville: HRSA; [2013] [citado 20 abril de 23]. Disponível em: http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2012/flash/01_kidney_13/index.html#/13/ [acessado em 20 dezembro de 22].
63. Sellares J , de Freitas DG , Mengel M , et al . Compreendendo as causas da falência do transplante renal: o papel dominante da rejeição e não adesão mediada por anticorpos . *Am J Transplant* 2012 ; 12 : 388
64. 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.
65. Si Nga H; Takase H M; Bravin, A M; Garcia P D; Contti M M; Kojima C A; de Andrade L G M. Good Outcomes in Kidney Transplantation With Deceased Donor With Acute Kidney Injury: Donor's Age and Not Acute Kidney Injury Predicts Graft Function. *Tranplant. Proc*. 2016;48:2262-2266.
66. 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.
67. 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
68. Toledo-Pereyra LH, Toledo AH. 1954. *Journal of Investigative Surgery*. 2005; 18:285-90.
69. 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

70. Webster AC, Ruster LP, McGee R, Matheson SL, Higgins GY, Willis NS, Chapman JR. e outros Antagonistas do receptor de interleucina 2 para receptores de transplante renal. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 1 :CD003897
71. 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.
72. 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.
73. Yoo D; Divard G; Raynaud M; Naesens M; Kamar N; Bouquegnaeau A; Oppenheimer F; De Sousa E; Kuypers D; Durrbach A; Developent and Validation of a Machine Learning-Based Virtual Biopsy System in Kidney Transplant Patients. Nephrology Dialysis Tranplantation; 2022;37:

Artigo em inglês

1. INTRODUCTION

Kidney transplantation (KT) is considered as first choice treatment for end-stage chronic kidney disease (CKD), with a gain in survival and quality of life for transplanted patients compared to hemodialysis¹.

Although Brazil has the largest public transplant program in the world, with 4.750 KT performed in the year 2021, the increase in life expectancy in the Brazilian population associated with the growth prevalence of chronic-degenerative diseases has directly contributed to the increase in the number of patients with CKD². Despite the efforts made, according to December 2021 data, more than 27.000 patients were awaiting a KT on the waiting list². With the aim to increase the transplantation organs availability, public politics allied to new strategies to optimize potential donors included harvesting with stopped heart (not yet available in Brazil) and the use of kidneys from donors at an advanced age and/or expanded criteria³.

However, the adoption of less strict selection criteria has raised concerns about the impact on complication rates and long-term renal function. In this sense, graft-

related factors were studied in an attempt to determine their influence on late KT results. Among them, the time of ischemia, the renal function of the donor, and the histology of the transplanted kidney began to be increasingly valued. Garber and collaborators were the first to demonstrate a direct correlation between the histology observed in the time zero biopsy (TZb) and the results in graft function⁴. However, recent studies question this association putting in doubt the adoption of such parameters as confirmation of organ disposal⁷. In a recent study, Luque and collaborators stated, when performed TZb played a decisive role in the renal allocation and disposal, however, it was not associated with worse graft survival in expanded criteria donors⁸. On the other hand, Raza et al. affirmed that TZb helped in the recognition of kidneys with worse results in late follow-up⁹, while Chen et al., analyzing time zero biopsy findings alone or associated with the KDPI index (Kidney Donnor Profile Index), were able to predict creatinine after 30 days of KT¹⁰.

Despite being controversial, kidney biopsies from deceased donors are widely performed around the world in order to guide organ allocation. Even the evidence that they are associated with important clinical outcomes remains uncertain⁷.

In an attempt to better elucidate this dilemma, the present study proposes to evaluate the histological results obtained in preimplantation renal biopsies, correlating them with renal function in the follow-up of one year after KT. This analysis will also consider the variables related to donors and recipients, in an attempt to identify a possible interaction between them and their possible interference with late renal function. The identification of factors that may

significantly interfere with the evolution of the graft aims to define really important histological criteria in this stage of analysis, in addition to proposing tools that help in the difficult final decision regarding the disposal or allocation of the graft in the KT.

2. PATIENTS AND METHODS

For this analysis, historical series data were obtained from the HC-FMB Renal Transplantation Service database, between 2007 and 2017 with all cases of deceased donors' kidney transplantation (dKT) who had a pre-implantation biopsy (TZb). In the considered period of 10 years, 697 transplants were performed. Of these, 87 were excluded from the analysis because they died from causes unrelated to the transplant, being classified as deaths with a functioning graft. Another 44 patients were discarded due to death with a non-functioning graft and 72 lost the the functioning of the graft with less than one year of follow-up. Still, 91 transplants were excluded because they did not have TZb available for review and 11 cases because they were patients under the age of 18.

Therefore, data related to TZb were obtained from 392 patients. Data were collected after submission and approval by the Research Ethics Committee of this Institution, under protocol number: 98453118.1.0000.5411.

For analysis, linear regression models were constructed considering histological criteria associated with the estimated Glomerular Filtration Rate at the end of one year (eGFR), model 1, and using histological criteria, donor data, and the receptor relating to eGFR, model 2.

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 related to the donor (gender, age, presence of comorbidities, etc.) were collected and tabulated.

2.2. Time zero biopsy data

TZb is regularly performed at HC-FMB since the beginning of this Institution's Renal Transplantation Service in 1987, according to a previously established protocol.

The adopted technique consists in obtaining a sample of the renal tissue during bench surgery, immediately after preparing the organ for implantation. A wedge excision from the renal parenchyma considered normal is performed measuring approximately one centimeter in length and half a centimeter in depth always at the kidney lower pole. The material is conditioned in saline solution at 8°C and immediately sent to the pathology section of the HC-FMB to be processed. All biopsies considered in the study were reviewed by at least two specialized pathologists blinded to clinical data and patient follow-up and analyzed according to parameters previously described by Gomes Filho et al.¹¹.

2.3. Recipient Data

Among the information from the recipients' age at the time of transplantation, gender, race, cause of renal failure, dialysis time, modality of substitutive therapy used, previous transplantation history, class I reactivity panel, number of HLA system incompatibilities ("mismatches") and immunosuppression induction scheme were considered for analyses.

2.4. Data related to the graft

Regarding the graft, the cold ischemia time was evaluated and defined as the time that the kidney remained stored on ice from the moment of clamping until its effective perfusion.

2.5. Evolutionary data

During the period of one year, starting from the date of the KT, the time of graft function delay (in case of graft function delay) and the number of hemodialysis sessions required until stabilization of the graft were evaluated. Graft function delay was defined as the need for hemodialysis in the first week after transplantation and delay time as the time until the last hemodialysis session.

The incidence of acute rejection in one year (number of episodes) and the rates of graft loss/death and hospitalization rates due to infectious complications were also evaluated. Likewise, total urological complications and complications that required surgical reapproach were counted.

The estimated glomerular function rate at the end of 12 months (eGFR) was calculated using the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formula. The CKD-EPI equation is expressed as a equation: $GFR = 141 \times \min(SCR/k, 1) \times \max(SCR/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.018 [\text{if female}] \times 1.159 [\text{black}]$, where SCR corresponds to serum creatinine (mg/dL), k is 0.7 and 0.9 for women and men respectively, a is -0.329 and -0.411 for women and men respectively; min indicates minimum SCR/k or 1 and max indicates maximum SCR/k or 1.¹²

3. STATISTICAL ANALYSIS

3.1. Exploratory data analysis

For the exploratory analysis, described graphs and tables were used. Continuous variables were expressed as medians, 25 and 75 percentiles. Continuous variables were expressed as percentages and absolute numbers. Correlation graphs were obtained for continuous variables using Pearson's correlation.

Lasso regression was used to predict renal function at 12 months with biopsy parameters alone (model 01). In the second model, recipient and donor data were considered (model 02).

Regression was chosen because it is a model that allows the selection of variables and predictive analysis while maintaining the explanatory capacity, allowing the establishment of weights for the predictors according to their importance. For a more accurate estimation of the results, the data were divided

into training and testing. Predictive model performance estimates were obtained on test samples, not used to train the model.

3.2. Predictive Model

a) Pre-Processing

The imputation of missing data was performed through the imputation of decision trees (bagged tree models). Continuous variables were transformed by Box-Cox. The Box-Cox transformation can be used to resize a variable to be more similar to a normal distribution. Then, the predictor variables were normalized: subtraction by the average and division by the standard deviation, resulting in a variable with zero medians from a standard deviation equal to one. To obtain a robust parameter estimate of model accuracy, a selection was made.

b) Predictive Model

Data were divided into two sets: derivation (training, $n=312$) and validation (test, $n=80$) data. On the training data (derivation cohort), a 25-repeat bootstrap sample was used to select the lambda hyperparameter of the Lasso model to reduce bias. The best lambda hyperparameter was selected from the sample, using machine learning approaches by bootstrap 25 times on a training set with the aim of maximizing the average squared error (ASE).

c) Outcome Analysis Parameter

The analysis parameter was the average squared error and R squared (R^2). Models with lower ASE were considered more accurate. The ideal model has an ASE close to zero. Models with higher R^2 are considered more accurate. The R^2 ranges from zero to one, being the perfect model close to the unitary value.

All estimates (ASE and R^2) were obtained from the test sample in order to minimize bias since the test sample was not used in building the predictive model. For all the calculations described above, the R software version 4.0.2 and the tidy model's package were used.

4. RESULTS

4.1. Characterization of donors

The donor population consisted of 392 patients, with the average age of 39 years, with 209 male donors (56.9% of the sample) and 158 female donors (43.1%). The

causes of death were traumatic brain injury (TBI) in 44.3%, stroke in 45.9% and other causes in 9.3%. Only 27.6% of donors were hypertensive and 1.2% diabetic. Creatinine evaluated at the time of collection was 1.35 mg/dL with a standard deviation of 0.88.

Table 1 summarizes the main findings related to the study population. Missing data were not excluded, however, considered unknown.

Table 1: Donor population characterization

Donor characterization		N=392 (%)
Age (years)		39±13
Gender	Male	223 (56,9%)
	Female	169 (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; SAR: Systemic Arterial Hypertension DM: *Diabetes mellitus*.

4.2. Histopathological evaluation

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

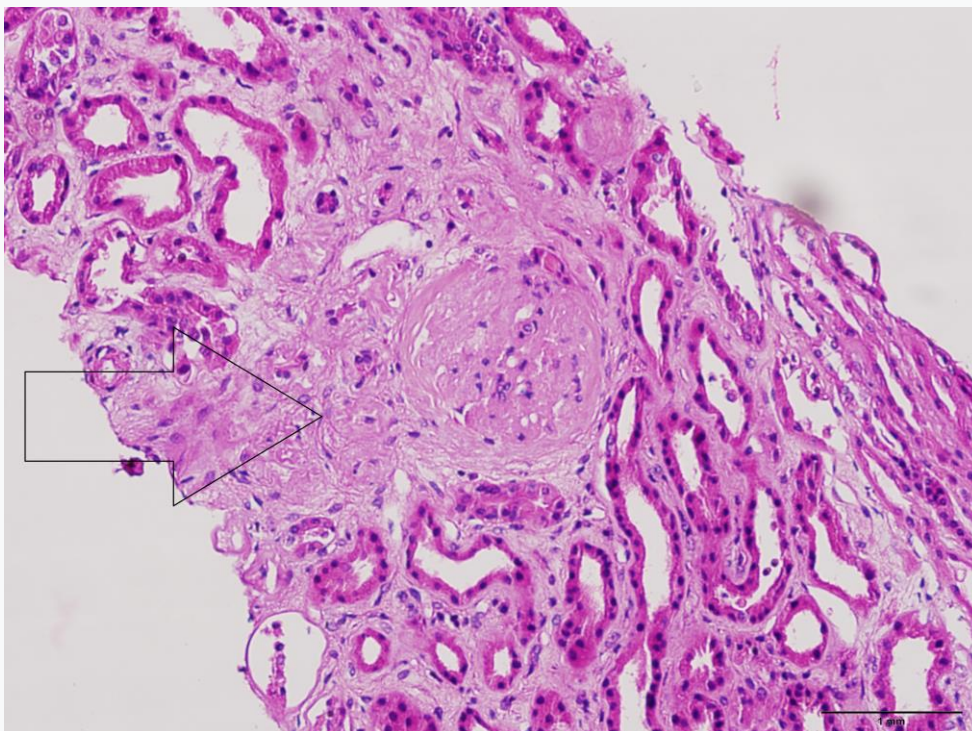


Figure 2: Histological section of the renal parenchyma (200 times), HE staining, demonstrating the presence of glomerulosclerosis (arrow).

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

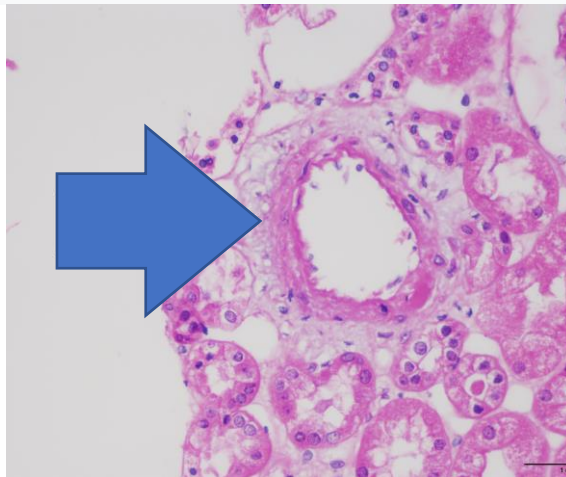


Figure 3A: Histological section of the renal parenchyma (200x magnification), HE staining, demonstrating the presence of hyalinosis (arrow).

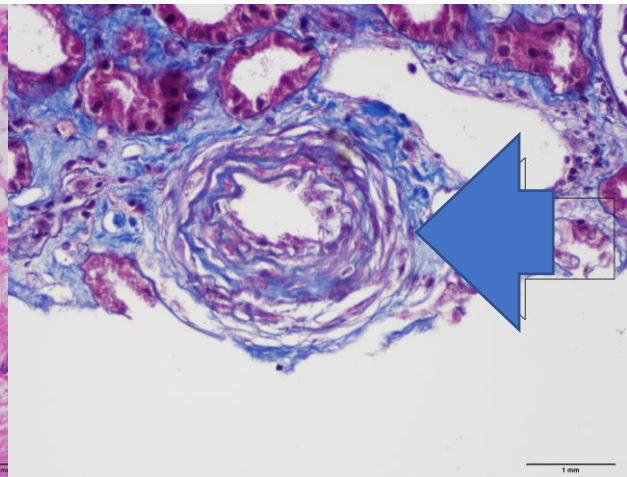


Figure 3B: Histological section of the renal parenchyma (200x magnification), HE staining, demonstrating fibroelastosis (arrow).

On the other hand, the tubular component kept its architecture preserved in only 22.7% of the cases. The main tubular alteration was acute tubular necrosis, found in 133 cases (34.4%), followed by moderate tubular ischemia in 89 biopsies (23%). With inflammatory aspects, the presence of significant alterations was observed in only nine of the evaluated samples (2.3%), with lymphocytic infiltrate, presence of neutrophils in three cases and a predominance of eosinophils in three other analyzes (Figure 4).

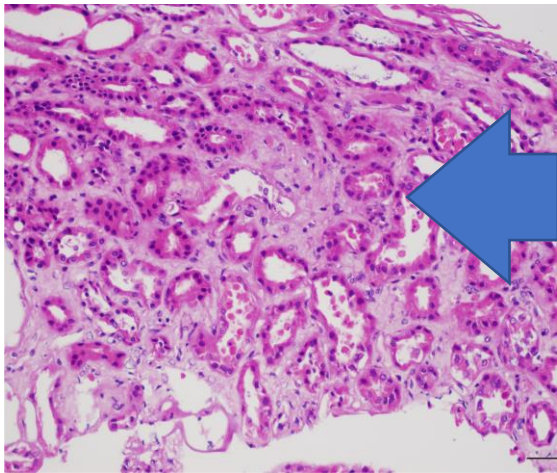


Figure 4A: Renal histological section (200x magnification), HE staining, demonstrating the presence of acute tubular necrosis (arrow).

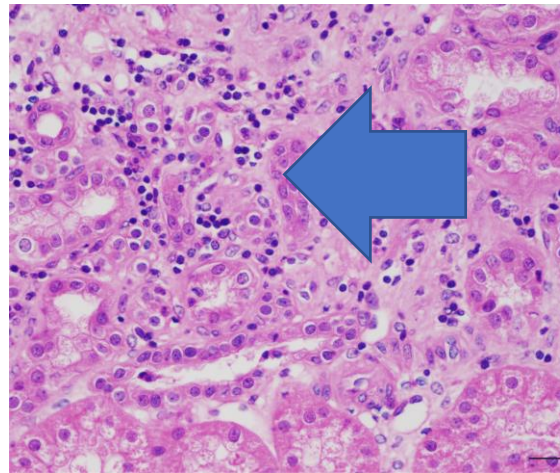


Figure 4B: Renal histological section (400x magnification), HE staining, demonstrating the presence of an inflammatory infiltrate (arrow).

Interstitial component was normal in 173 patients (44.5% of the sample). Among the main changes observed, the presence of mild fibrosis in 134 samples (34.4%) stands out, followed by moderate fibrosis in another 70 cases (18%). Table 2 summarizes the main histological findings present.

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

Components TZb	Histology	Number	%
Glomeruloesclerosis			6%±12
Vascular	Normal	318	81,2%
	Hyalinosis	23	5,8%
	Fibroelastosis	13	3,6%
	Arteriosclerosis	27	7,1
	Thrombosis	9	2,3%
Tubular	Normal	88	22,7%
	Mild Ischemia	35	9%
	Moderate Ischemia	89	23%
	Intense Ischemia	42	10,9%
	Acute T necrosis	133	34,4%
Inflammatory	Absent	380	97,7%
	Present	9	2,3%
Interstitial	Normal	173	44,5%
	Mild 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 a measurement of serum creatinine, performed 12 months after KT, whose the average values were 1.47mg/dL (standard deviation of up to 0.62). The estimated glomerular function rate at the end of 12 months (eGFR) was calculated using the CKDEPI formula (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) with an average of 57.72mL/min.

4.4. Receiver evaluation

The average age of the recipients was 49, with 235 male patients (60%); 13% considered themselves black and, 352 patients were on substantive renal hemodialysis therapy, and 17 patients were undergoing a second transplant (4.3%),

Among the causes of CKD, the undetermined etiology was the main responsible for the loss of renal function, being observed in 106 patients (26%), followed by hypertensive disease with 98 (25%), diabetes with 74 (19%) and crescentic glomerulonephritis pauci-immune (GNC) with 63 patients (16%). The other causes were 14% of the losses. Considering the weight at the time of KT, the average body mass index was 24.6 kg/m², however, in 76 patients it was not possible to define the BMI at the time of surgery.

Regarding the procedure performed, the cold ischemia time was, on average, 22 hours. The immunomodulatory induction scheme was with Basiliximab in 223 patients (57%) and with Thymoglobulin in 168 (43%). The following table summarizes the main findings related to the recipient population.

Table 3: Recipient population

Characteristics		N=392 (%)
Age (Years)		49
Sex	Male	235 (60%)
	Female	157 (40%)
	underdetermined	106 (26%)
CKD cause	SAH	98(25%)
	DM	75(19%)
	GNC	63 (16%)
	Others	50(14%)
	2nd transplant	17(4,3%)
BMI (kg/m ²)		24.3 *
Cold ischemia (hours)		22
Dialysis	Hemodialysis	352 (90)
	Peritoneal Dialisi	37 (9%)
	unknown	3 (1%)
Induction	Basiliximab	223(57%)
	Timoglobulina	168(43%)

SAH: Systemic Arterial Hypertension; GNC: crescentic glomerulonephritis pauci-immune; BIM: Body mass index;

4.5. Histological score (HS)

With the objective of establishing a direct correlation between the different degrees of histological alterations observed in the TZb with the renal function at the end of one year (eGFR), this model aimed to quantify them through a score to be used during the reading and biopsy grading.

To obtain the score values, an alteration identified by a pathologist was graded, strictly following a previously standardized criteria, as described in Table 4.

Table 4 : Histological graduation score

Component s	Score values				
	0	1	2	3	4
Vascular	No alteration	Hyalinosis mild	Fibroelastosis moderate	Arteriolosclerosis intense	Vascular thrombosis
Interstitial	No alteration	Fibrosis mild	Fibrosis moderate	Fibrosis intense	
Tubular	No alteration	Ischemia mild	Ischemia moderate	Ischemia intense	ATN

ATN: Acute tubular necrosis.

The histological parameters evaluated in TZb were analyzed according to the final outcome observed, using creatinine at the end of 12 months after KT and glomerular filtration rates at that same moment.

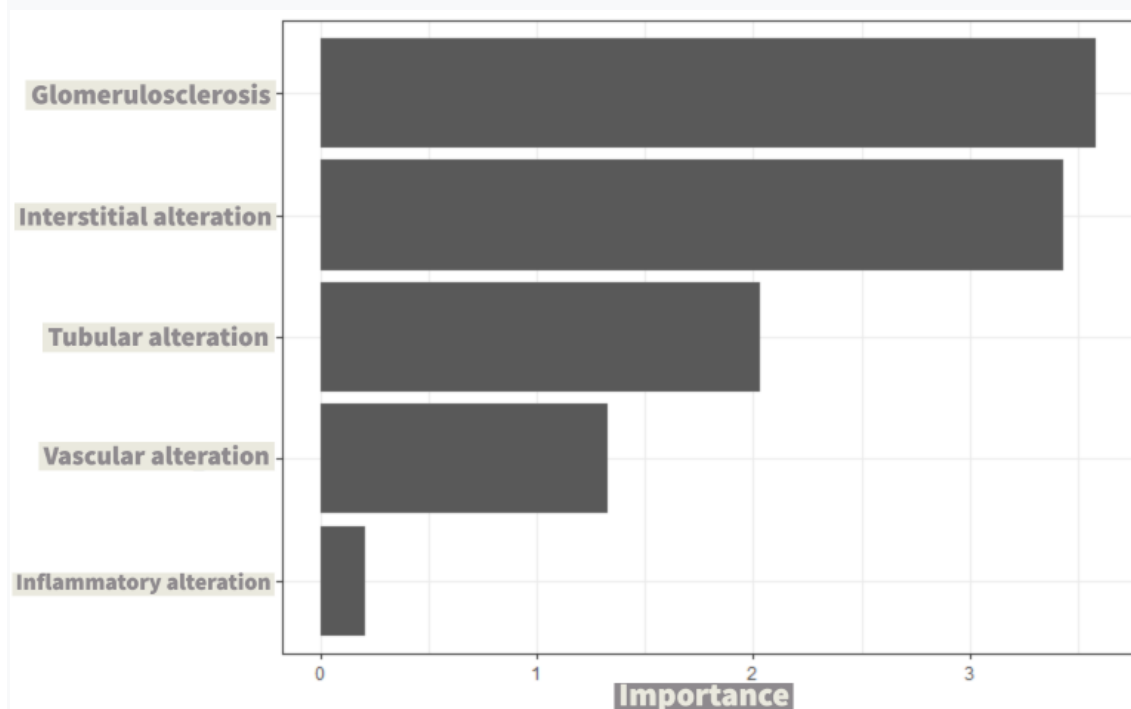
In model 1, data referring to TZb were analyzed in comparison with eGFR at the end of 12 months. For this, a regression was used in which an $R^2 = 14$ was obtained and it presented up to 14% of the eGFR. The main findings related to model 1 are detailed in table 5.

Table 5: GFR constant in relation to the histological parameters analyzed in TZb.

Model 1	Constant eGFR (mL/min/1.73m ²)	Significance
Glomeruloeslerosis	- 3.6	p=0.002
Vascular	-1.347	p=0.194
Tubular	-2.100	p=0.048
Inflammatory	-0.22	p=0.800
Interstitial	-3.4	p=0.003

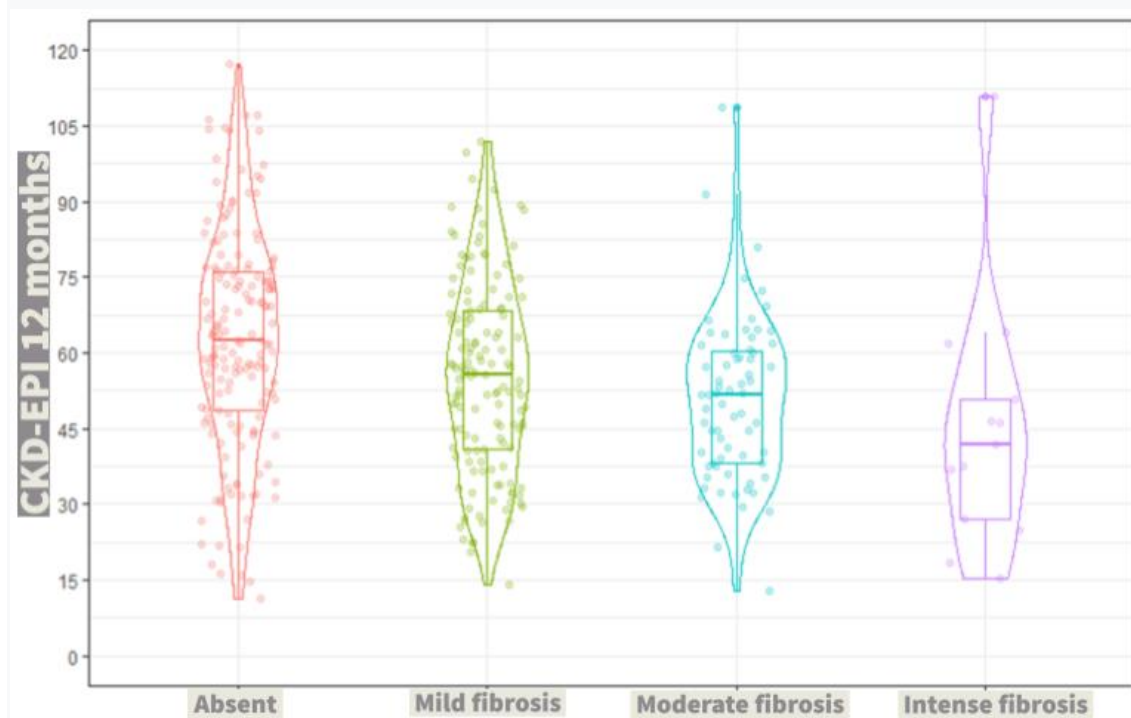
Glomerulosclerosis was characterized as one of the main factors associated with lower eGFR at the end of 12 months, and for each degree of percentage of glomerulosclerosis, there was a decrease of 3.6mL/min in the estimated glomerular filtration rate at the end of 12 months considering $p < 0.05$. The second most important factor was the interstitial alteration, where for each degree of classification there was a decrease of 3.4 mg/dL in the eGFR ($p=0.003$). The variable that showed the least impact was tubular changes, and for each degree of this classification, there was a decrease of 2.1 mg/dL in the eGFR after 12 months. Graph 1 ranks the most relevant factors in order of importance in determining the eGFR at the end of 12 months.

Graph 1: Histological findings in order of importance according to their impact on eGFR.



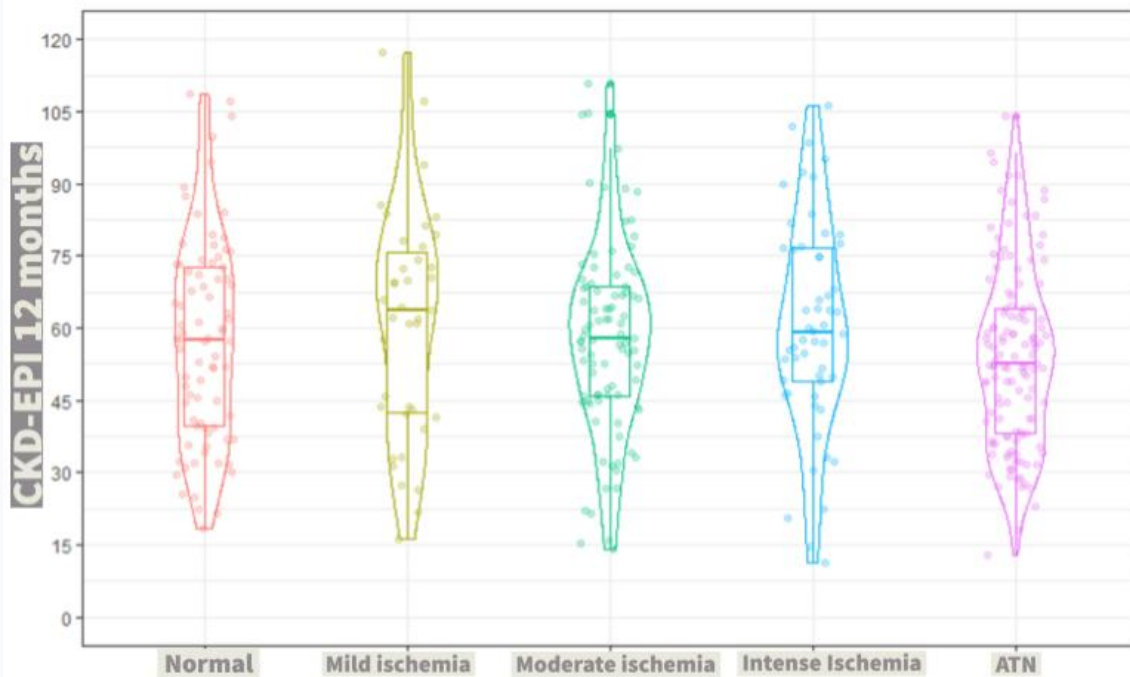
According to the graph 2, it is possible to identify a distribution of normality when histological alterations are absent while as interstitial fibrosis increases a tendency towards worsening eGFR is clearly evident.

Graph 2: Correlation between interstitial changes (fibrosis) in TZb and CKD-EPI



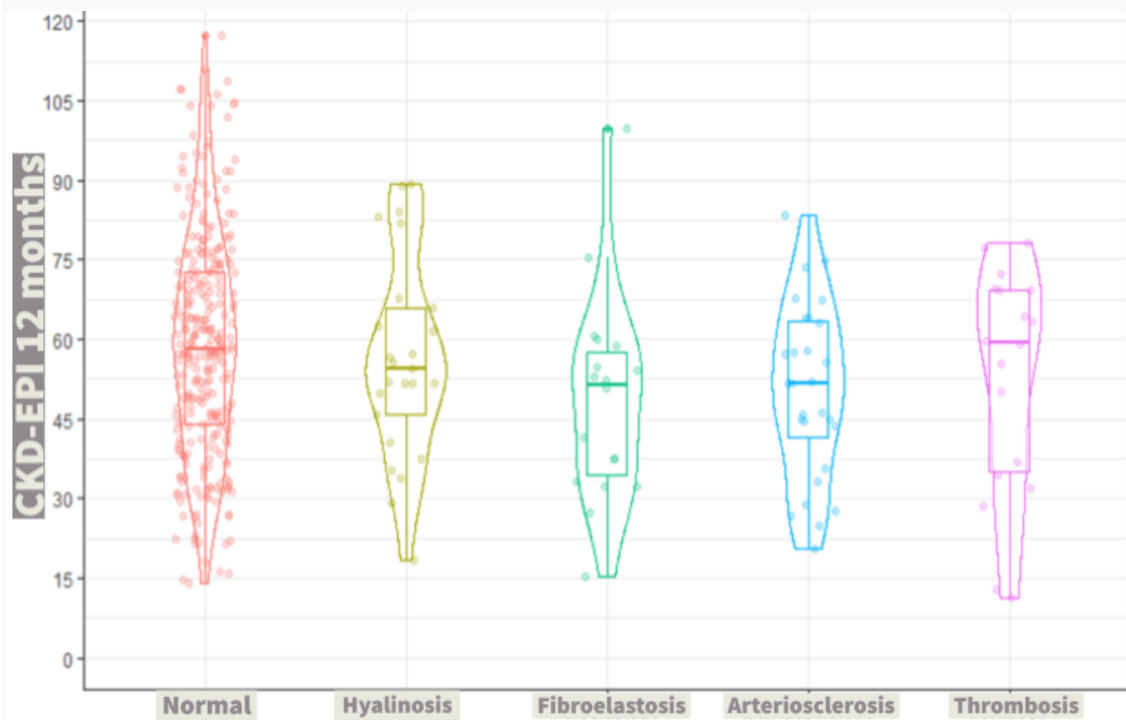
As shown in graph 3, when we analyzed the eGFR distribution and tubular ischemic alterations, a distribution tending to normality is observed, even with the intensification of ischemia.

Graph 3: Correlation between interstitial changes (ischemia) in TZb and CKD-EPI.



Similar to tubular changes, the severity of vascular changes (hyalinosis) did not clearly correlate with worsening eGFR, as shown in graph 4.

Graph 4: Correlation between vascular alterations in the TZb and the CKD-EPI.



In the preparation of model 2, the main factors related to the recipients and donors were considered. Thus, an improvement in the accuracy of the model was observed in the test group, now explaining 36% ($R^2=36\%$) of the GFR variability after 12 months.

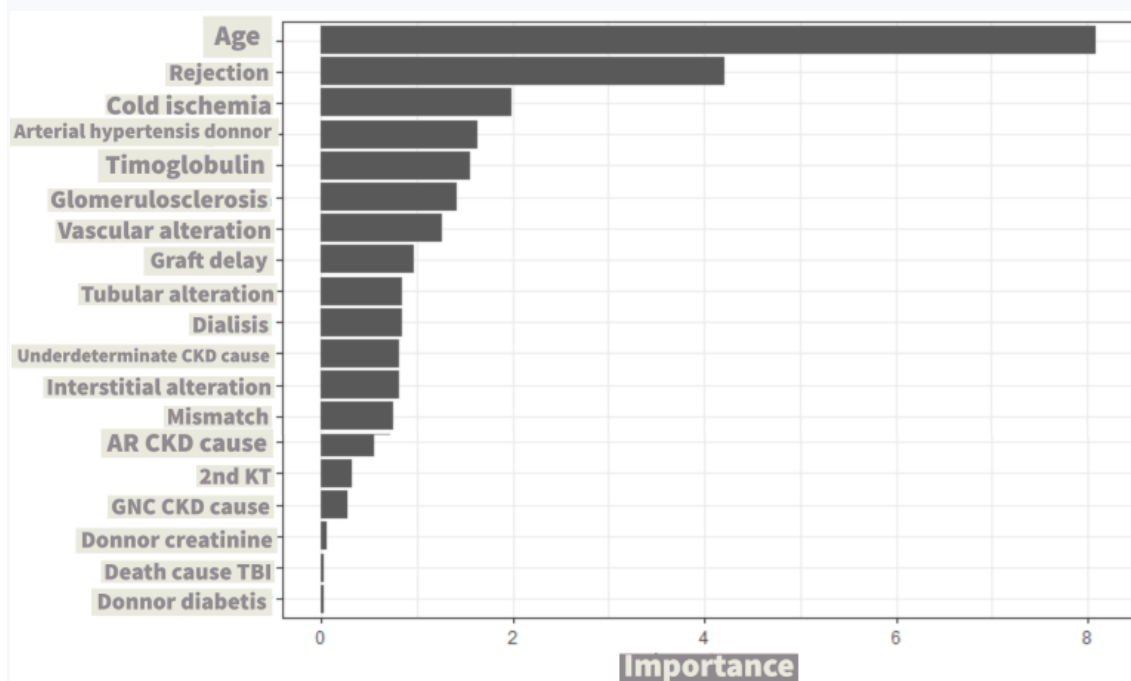
Table 6: Correlation of the main factors of donor and recipient related factors with the one-year glomerular filtration rate (eGFR).

Characteristics	Constante	95% CI	p
Dialysis	-0.87	-2.8, 1.1	0.4
2nd transplant	0.34	-1.6, 2.3	0.7
Donor age	-8.1	-10, -5.8	<0.001
DM donos	0.05	-1.8, 1.9	>0.9
SAR donors	-1.7	-3.7, 0.36	0.11
Donor Creatinine	0.09	-1.8, 2.0	>0.9
Cold ischemia	-2.0	-3.9, -0.12	0.037
<i>Mis match</i>	-0.77	-2.6, 1.1	0.4
Rejection	-4.2	-6.1, -2.4	<0.001
Grapht delay	-1.0	-2.9, 1.0	0.3
Glomeruloesclerosis	-1.4	-3.6, 0.76	0.2
Vascular alterations	-1.3	-3.3, 0.68	0.2
Tubular alterations	-0.87	-2.8, 1.0	0.4
Inflammation	0.03	-1.9, 1.9	>0.9
Interstitial alterations	-0.83	-3.0, 1.3	0.4
GNC receptors	-0.31	-2.7, 2.1	0.8
SAH receptors	0.54	-1.9, 3.0	0.7
Unknown receptors	-0.85	-3.3, 1.6	0.5
Others diseases receptors	-0.01	-2.3, 2.3	>0.9
TBI	0.07	-2.1, 2.2	>0.9
Timoglobulin induction	-1.6	-3.7, 0.54	0.14

DM: *diabetes mellitus*; SAH: Systemic Arterial Hypertensis ; GNC: crescentic glomerulonephritis pauci-immune TBI: Traumatic brain injury .

The following graph highlights the most relevant factors in relation to eGFR commitment at the end of 12 months:

Graph 5: Representation of the main analyzed variables in order of importance according to their impact on eGFR.



Considering the data above, it is possible to note that the most impacting factor on eGFR was the donor's age whereas each year of life, there is a decrease of 8.1 mL/min in eGFR; followed by the occurrence of rejection and the implications

of its treatment. The third most relevant factor was the duration of cold ischemia. The other factors were not statistically relevant ($p>0.05$).

Considering the impact related to TZb on eGFR, as observed in model 1, glomerulosclerosis was the most important factor. However, in this second model, it was not possible to demonstrate statistical significance.

5. DISCUSSION

Despite the growth in the number of kidney transplants (KT) performed worldwide, demand still exceeds supply in Brazil, generating an increasing number of patients on the waiting list². According to São Paulo State Health Secretariat data, approximately 5% of these patients will die while waiting for a KT¹³.

In an attempt to minimize the waiting time for an organ, relaxing the selection criteria has resulted in a significant increase in the number of transplanted patients, whose advantages in relation to dialysis therapy are translated into a better survival of the recipient, representing a gain in the life expectation from 3 to 9 years¹⁴. However, the strategy of using organs from not ideal donors impacted the long-term function has been constant¹⁵.

In the context of improving graft prognosis from less-than-ideal donors, a major challenge is to establish guidelines for the pre-, intra-, and post-transplant

phases. Pre-implantation biopsies have been used to assess organ viability and aid in decision-making.

The routine use of TZb gained momentum in 1995 when Garber et al. first established a direct correlation between histology and final graft function⁴. Their studies showed an association between the percentage of glomerulosclerosis in the biopsy and graft failure, grafts with glomerulosclerosis rates greater than 20% had impaired long-term survival⁴. As a result, transplant centers worldwide began to rely on histological data from TZb to determine kidney allocation or disposal^{5,6}.

However, the adoption of purely histological criteria for organ viability may have an unintended consequence, with approximately 40% of kidneys from deceased donors and 45% of organs from expanded criteria donors being discarded in the US¹⁶. Furthermore, a recent systematic review by Wang et al. did not find a direct correlation between long-term renal function and histological parameters of the graft⁷. The authors noted that even studies that demonstrated some relationship had methodological limitations with inconsistencies in histological evaluation and interpretation⁷. Moreover, the heterogeneity of the studies prevented clear identification of which histological lesions were most strongly correlated with late renal function. While some authors have suggested glomerulosclerosis as the most important factor⁴, others have associated it with vascular intimal thickening (arteriosclerosis)¹⁷.

In a recent original article, Luque et al. analyzed 92 TZb in patients with expanded donor criteria and found that 53% of kidneys were rejected solely based on

histological criteria. However, the authors concluded, using a propensity matching system, that these discarded kidneys could be utilized with minimal impact on graft survival at 5 years⁸.

In our study, we found that the percentage of glomerulosclerosis in grafts is correlated with a decline in late glomerular filtration rate, confirming previous findings. However, when we analyzed more carefully, considering both recipient and donor factors this correlation was not statistically relevant, despite the significance observed in model 1. This is consistent with earlier studies conducted by our research group, which showed that impact of glomerulosclerosis on the estimated glomerular filtration rate at the end of one year (eGFR) was not substantial¹¹. One limitation of our previous work is that it only considered histological data from the TZb, without taking into account other factors related to the donor or recipient¹¹.

To further investigate which parameters are truly relevant in graft evolution, Ortiz and colleagues studied the potential correlation between vascular alterations and glomerular filtration rate. They found that vascular alterations, particularly arteriosclerosis, were associated with lower filtration rates at six months and two years after transplantation¹⁷. However, Raza et al., concluded that besides glomerulosclerosis, vascular alterations such as hyalinosis and fibrosis were associated with worse graft outcomes. These findings highlight that the scientific evidence on this topic is still unclear, and doubts persist regarding the actual importance of histological alterations in long term GFR⁹.

In the present study, the TZb were analyzed using a histological scoring model that allowed us to assess not only the impact of arteriosclerosis, but also that of other potentially relevant vascular alterations such as hyalinosis, fibroelastosis and thrombosis, in an attempt to characterize an interdependent correlation between themselves and the eGFR. Contrary to what was suggested by Ortiz et al., our analyzes did not demonstrate that vascular alterations, when present, had a relevant impact on long-term renal function in both models. Similar to what was observed in vascular alterations, the study of the inflammatory component also did not demonstrate a significant association with eGFR¹⁸. On the other hand, our evaluation model was very sensitive in identifying that tubular alterations, mainly interstitial ones, which, when present, significantly impacted in late renal function, as suggested in model 1. Therefore, it is evident that the data presented here add relevant information to the literature regarding the role of histological changes obtained from TZb in late renal function, contributing to a better understanding of this important tool in the pre-surgical KT evaluation. According to our results, as demonstrated in model 1, tubulointerstitial alterations exert an important influence on the evolution of the graft, since they correlated intensely and significantly with long-term renal function. Nevertheless, when analyzed individually, these same factors related to TZb and considering the characteristics associated with recipients and donors did not significantly correlate with eGFR. However, in model 2, we observed a strong negative correlation between the donor's age and the eGFR. Each additional year in the donor's age implied a reduction of 8.1mL/min in the expected filtration rate at the end of 12 months. In fact, in a study previously published by our group, we found that each additional year in the donor's age implies an 8% higher risk of graft function delay rates, besides to

worse glomerular filtration rates after 6 months¹⁹. Considering the factors related to the receptor, we identified that the occurrence of rejection seems to have a great impact on the eGFR since even if the appropriate treatment is instituted, irreversible damage to the glomerular function will occur, resulting in a considerable worsening of the function late renal failure ($p < 0.001$). As shown by Clayton et al. the occurrence of acute rejection was associated with graft loss, death with a functioning graft, and death from cardiovascular disease²⁰.

Based on the search results, it appears that cold ischemia time has been found a significant negative correlation with eGFR. Kidneys with a shorter cold ischemia time tend to have better filtration rate performances at the end of one year. Recent studies in the literature have focused on comparing simple cold ischemia with controlled perfusion machine techniques in order to decrease graft function delay rates, with meta-analyses showing lower delays in the machine perfusion group. However, there is a general consensus that longer cold ischemia times may result in worse outcomes in terms of late glomerular filtration rates^{20,21}.

Considering the histological alterations impact observed in TZb model 2, the most important factor in the correlation with eGFR was glomerulosclerosis, resulting in a constant of -1.4. However, as this model considers the clinical characteristics of the recipient and donor, despite being numerically relevant, this value was not statistically significant ($p = 0.2$). It is noteworthy that, our results cast doubt on the findings proposed by Garber and collaborators regarding the importance of glomerulosclerosis as a factor for discarding kidneys in KT⁴.

The KT process is complex and multifactorial. Even analyzing multiple histological variables of TZb in model 2, confronting them with factors related to the recipient and the donor, we managed to justify only 36% of the eGFR variation. According to our analysis, the main donor-related factor was age (constant of -8.1 with $p < 0.001$). Regarding the variables studied in the recipient, the rejection episodes were the most impactful in late renal filtration, accounting for a constant of -4.2 ($p < 0.001$). Considering the characteristics of the graft, as previously discussed, the most relevant factor was the cold ischemia time with a constant of -2 ($p = 0.037$).

According to the literature, the causes related to the donor's death can impact the overall survival of the graft and its late function, particularly cerebrovascular diseases. For the same reason, death from cerebrovascular disease is considered a relevant criterion for kidneys from donors with expanded criteria. Merion et al state that expanded criteria kidneys have worse outcomes when compared to kidneys from standard donors, and therefore should be offered to recipients over 40 years of age with comorbidities, in centers where there is a longer waiting list²¹. Interestingly, when we analyzed the comorbidities presented by our donors (such as the presence of diabetes and hypertension) as well as some of the causes of death (TBI, for example), we did not find a clear interference in the evolution of the graft. An explanation for such findings may result from the fact that we performed only a superficial data collection, only classifying them as present or absent. Perhaps, if we could analyze the comorbidities in greater depth, considering the duration of the disease, types of treatments, etc., the results could be different.

The great advance of KT in recent years is due to, among other factors, the development of immunosuppressive drugs, responsible for the significant reduction in rejection episodes. Therefore, the introduction of potent and selective agents for the onset of immunosuppression, such as induction therapy, reduced the incidence of early post-transplant acute rejection and improved graft survival at 1 year²³. Classically, monoclonal antibodies directed against the activated interleukin-2 receptor, such as basiliximab, have generally been reserved for patients at low to moderate immunological risk, while depleting agents, such as thymoglobulin and alemtuzumab, have been used in high-risk receptors²³. However, the appropriate induction therapy should take into account different factors related to the risk of the patient rejecting the organ, based on comorbidities, compatibility and the possible development of opportunistic diseases during immunosuppression. Such care is justified since different drugs can negatively impact renal function. Thus, the use of basiliximab as an induction agent for kidney transplantation is associated with a significant decline in kidney function and the incidence of proteinuria 4 years after transplantation²⁴. In our study, when evaluating patients undergoing induction with thymoglobulin (43% of cases), and who, therefore, would be patients at higher immunological risk, we found a reduction in the filtration rate at the end of one year. This, however, was not statistically significant

As limitations of our study, we can cite the fact that it is a survey carried out in a single center and retrospectively, which evaluated KT performed by a same equip. In addition, there is also selection bias, since only transplanted cases were

evaluated, that is, there was a probable exclusion of kidneys based on biopsy criteria, such as kidneys with expanded criteria with more than 20% glomerulosclerosis. Another aspect that should be mentioned is the fact that we used the same patient population, subdividing it into two, one to build and propose the analysis model and the other to validate it.

As we had shown, there are not many relevant studies on the subject available in the literature and their results clearly demonstrate the lack of consensus on this topic. However, with the aging of the population, the increase in chronic diseases prevalence and the low organ supply, TZb started to be adopted in many services as a criterion for accepting or discarding marginal organs, particularly after Garber et al. Our results showed that it is possible to perform KT, in selected cases, even with an unfavorable biopsy, where other factors related to the donor and recipient must also be considered and valued. In these cases, kidneys with marginal biopsies from young donors with a low cold ischemia time could be used with the aim of increasing the demand for organs, without significant impairment of function at the end of one year.

6. Bibliography

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- Registro Brasileiro de Transplantes: Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada Estado 2014-2021; Ano XXVIII n 4. São Paulo: ABTO; [2022] [citado 13 abril de 23]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-imprensa-leitura-compressed> [acessado em 12 de abril de 23].

3- 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.

4- 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.

5- 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.

6- Jochmans I, Pirenne J. Graft quality assessment in kidney transplantation: not an exact science yet! *Curr Opin Organ Transplant.* 2011;16: 174–179.

7- 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.

8- Luque Y; Jamme M; Olivier A; Roux A; Martinez F; Amrouch L; Tinel C; Galmiche L; Huyen J P D V; Audenet F; Legendre C; Anglicheau D; Rabant M. A kidney discard decision strategy based on zero-time histology analysis could lead to an unjustified increase in the organ turndown rate among ECD. *Transpl. Int.* 2021;34:1506-1516.

9- Raza S S; Agarwal G; Anderson D; Deierhoi M; Fatima H; Hanaway M; Locke J; MacLennan P; Babak O; Young C; Mannon R B; Seifert M E. Abnormal time-zero histology is predictive of kidney transplant outcomes. *Clini. Transpalnt.* 2022;37:14676.

10- Chen L X; Francalacci L C; Bang H; De Mattos A; Perez R V; Jen K Y. Histopathologic Findings on Implantation Renal Allograft Biopsies Correlate with Kidney Donor Profile Index and 30-Day Serum Creatinine. *Transplant. Proc.* 2019;51:639-646.

11- Gomes Filho F F; de Andrade L G M; Amaro J L; Barreti P; Yamamoto H A; Guerra R; Ordones F V; Pajolli P R; Dos Santos D C; Reis L O; Kawano P R; Impacto f Time-Zero Biopsy on the Outcome of Transplanted Kidneys. *Tranplantation Proceedings* 2021; 53: 2895-2899.

12- Florkowski CM, Chew-Harris JS. Methods of Estimating GFR: Different Equations Including CKD-EPI. *Clin Biochem Rev.* 2011 May;32(2):75-79.

13- 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 2022.

14- 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

15- 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.

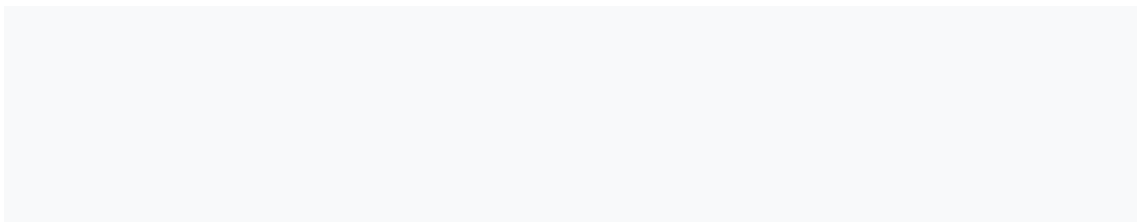
16- Scientific Registry of Transplant Recipients Annual Data Report 2012. Health Resources and Services Administration. [Internet]. Rockville: HRSA; [2013] [citado 20 abril de 23]. Disponível em: http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2012/flash/01_kidney_13/index.html#/13/ [acesado em 20 dezembro de 22].

17- 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.

18- Ortiz F, Paavonen T, Tornroth T, et al. Predictors of renal allograft histologic damage progression. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:817–824.

19- Si Nga H; Takase H M; Bravin, A M; Garcia P D; Contti M M; Kojima C A; de Andrade L G M. Good Outcomes in Kidney Transplantation With Deceased Donor With Acute Kidney Injury: Donor's Age and Not Acute Kidney Injury Predicts Graft Function. *Tranplant. Proc.* 2016;48:2262-2266.

- 20- Clayton PA, McDonald SP, Russ GR, Chadban SJ. Long-Term Outcomes after Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients: An ANZDATA Analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Sep;30(9):1697-1707..
- 21- Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, et al. Deceased-Donor Characteristics and the Survival Benefit of Kidney Transplantation. *JAMA*. 2005;294(21):2726–2733. doi:10.1001/jama.294.21.2726
- 22- Van Loon E, Senev A, Lerut E, Coemans M, Callemeyn J, Van Keer JM, Daniels L. et al. Assessing the complex causes of kidney allograft Loss. *Transplantation*. 2020;104(12):2557–2566.
- 23- Hill P, Cross NB, Barnett AN, Palmer SC, Webster AC. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 11;1(1):CD004759. doi: 10.1002/14651858.CD004759.pub2. PMID: 28073178; PMCID: PMC6464766.
- 24- Jarmi T, Khouzam S, Shekhar N, Hosni M, White L, Hodge DO, Mai ML, Wdeh HM. The Impact of Different Induction Immunosuppressive Therapy on Long-Term Kidney Transplant Function When Measured by Iothalamate Clearance. *J Clin Med Res*. 2020 Dec;12(12):787-793.



C. ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUES

1. INTRODUÇÃO

O transplante renal (TR) é considerado o procedimento de escolha para o tratamento da doença renal crônica (DRC) em estágio 5, 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 4.750 TR realizados no ano de 2021, 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 DRC². Apesar dos esforços realizados, de acordo com dados dezembro de 2021, mais de 27 mil pacientes aguardavam por um TR em lista de espera². 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 com idade avançada e/ou critérios expandidos³.

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 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 biopsia renal pré-transplante e os resultados finais na função do enxerto⁴. 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^{5,6}. Entretanto, estudos mais recentes questionam esta associação, colocando em dúvida a adoção de tais parâmetros como critério de descarte do órgão⁷. Em recente estudo, Luque e colaboradores afirmam que quando realizada, a biopsia de tempo zero (BTz) exerceu papel decisivo no processo de alocação e descarte renal, porém, não se mostrou associada a pior sobrevida do enxerto em doadores de critério expandido⁸. Por outro lado, para Raza e colaboradores, a BTz auxiliou no reconhecimento de rins com piores resultados no acompanhamento tardio⁹, enquanto que Chen e colaboradores analisando os achados de biopsia de tempo zero sozinhos ou associados ao índice KDPI (*Kidney Donnor Profile Index*) foram capazes de prever a creatinina após 30 dias do TR¹⁰.

Apesar de controversas, as biópsias renais de doadores falecidos ainda são amplamente realizadas em todo o mundo com intuito de orientar a alocação de órgãos. Entretanto, as evidências de que estejam associadas à importantes desfechos clínicos ainda permanece incerta⁷.

Na tentativa de melhor elucidar este dilema, o presente estudo propõe avaliar os resultados histológicos obtidos em biopsias renais pré implantacionais correlacionando-os com a função renal no seguimento de um ano após o TR. Esta análise, irá considerar ainda as variáveis relacionadas tanto aos doadores como aos receptores, na tentativa de identificar uma possível interação entre

elas e sua eventual interferência na função renal tardia. A identificação de fatores 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 final acerca do descarte ou alocação do enxerto no TR.

2. PACIENTES E MÉTODOS

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 transplante renal com doador falecido (TRf) que dispunham de biópsia pré-implantacional (biópsia de tempo zero – BTz).

No período considerado (10 anos) foram realizados 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 perderam o enxerto com menos de um ano de seguimento. Ainda foram excluídos 91 transplantes por não apresentarem 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 392 pacientes.

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 associados a Taxa de Filtração Glomerular estimada ao final de um ano (TFGe), modelo 1, e utilizando os critérios histológicos, dados do doador e do receptor relacionando-se à TFGe, modelo 2.

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 parâmetros previamente descritos por Gomes Filho e colaboradores¹¹.

2.3. Dados dos Receptores

Dentre as informações proveniente dos receptores foram consideradas para análise a idade no momento do transplante, sexo, raça, causa da insuficiência renal, tempo de diálise, modalidade de terapia substitutiva utilizada, história de transplante prévio, painel de reatividade classe I; número de incompatibilidades do sistema HLA (*“mismatches”*) e esquema de indução da imunossupressão.

2.4. Dados referentes ao enxerto

Com relação ao enxerto, foi avaliado o tempo de isquemia fria, definido como o tempo que o rim permaneceu estocado em gelo desde o momento do clampeamento até sua efetiva perfusão.

2.5. Dados evolutivos

Durante o período de um ano, contado a partir da data da realização do TR, foram avaliados o tempo de retardo de função do enxerto (no caso da ocorrência de retardo de função do enxerto) e o número de sessões de hemodiálise necessárias até estabilização da FR. O retardo de função do enxerto foi definido como a necessidade de hemodiálise na primeira semana após transplante e o tempo de retardo como o tempo até a última sessão de hemodiálise.

Foram avaliadas ainda a incidência de rejeição aguda em um ano (número de episódios) e as taxas de perda do enxerto/óbito e as taxas de internação por complicações infecciosas. Da mesma forma, foram contabilizadas as complicações urológicas totais e as complicações que necessitaram de reabordagem cirúrgica.

A taxa de função glomerular estimada ao final de 12 meses (TFGe) foi calculada através da fórmula de CKDEPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). A equação CKD-EPI é expressa como uma equação simples: $TFG = 141 \times \min(SCR/k, 1)^a \times \max(SCR/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{Idade} \times 1,018 [se\ mulher] \times 1,159 [negro]$, onde SCR corresponde a creatinina sérica (mg/dL), k é de 0,7 e 0,9 para mulheres e homens respectivamente, a é -0,329 e -0,411 para mulheres e homens respectivamente; min indica o mínimo de SCR/k ou 1 e max indica o máximo de SCR/k ou 1¹².

3 . ANÁLISES ESTATÍSTICAS

3.1. Análise exploratória dos dados

Para a análise exploratória foram usados gráficos e tabelas descritas. As variáveis contínuas foram expressas em medianas e percentis 25 e 75%. As variáveis não contínuas foram expressas em percentagem e número absoluto. Os gráficos de correlação foram obtidos para as variáveis contínuas utilizando a correlação de Pearson.

A regressão de Lasso foi utilizada para prever a função renal ao fim de 12 meses apenas com parâmetros da biópsia (modelo 01). No segundo modelo dados do receptor e do doador foram considerados para avaliar o ganho de predição com a adição destas informações (modelo 02). A regressão foi

escolhida por ser um modelo que permite a realização de seleção de variáveis, análise preditiva mantendo a capacidade explicativa, e permite que se estabeleçam pesos para os preditores segundo sua importância. Para uma estimativa mais precisa dos resultados os dados foram divididos em treino e teste. As estimativas de performance do modelo preditivo foram obtidas nas amostras de teste não utilizadas para treinar o modelo.

3.2. Modelo Preditivo

a. Pré-Processamento

A imputação de dados faltantes foi realizada por meio da imputação de árvores de decisão (*bagged tree models*). As variáveis contínuas foram transformadas por Box-Cox. A transformação Box-Cox, pode ser usada para redimensionar uma variável para ser mais semelhante a uma distribuição normal. Em seguida as variáveis preditores foram normalizadas: subtração pela média e divisão pelo desvio padrão, resultando em uma variável de média zero de desvio padrão igual a um. Para obter a estimativa de parâmetros robusta da acurácia do modelo foi feito uma seleção.

b. Modelo Preditivo

Os dados foram divididos em dois conjuntos: dados de derivação (treinamento, $n=312$) e validação (teste, $n=80$). Nos dados de treinamento (coorte de derivação), uma amostra de *bootstrap* de 25 repetições foi usada para selecionar o hiperparâmetro λ do modelo de Lasso e reduzir o viés. O

melhor hiperparâmetro λ foi selecionado na amostra, usando abordagens de aprendizado de máquina por *bootstrap* de 25 vezes em um conjunto de treino com o objetivo de maximizar o erro quadrático médio (EQM).

c. Parâmetro de Análise do Desfecho

O parâmetro de análise foi o erro quadrático médio e o R ao quadrado (R^2). Os modelos com menor EQM foram considerados mais precisos. O modelo ideal tem um EQM próximo de zero. Os modelos com maiores R^2 são considerados mais precisos. O R^2 varia de zero a um sendo o modelo perfeito próximo do valor unitário.

Todas as estimativas (EQM e R^2) foram obtidas na amostra de teste de maneira a minimizar o viés uma vez que a amostra de teste não foi utilizada na construção do modelo preditivo. Para todos os cálculos acima descritos, foram utilizados o software R versão 4.0.2 e os pacote *tidymodels*.

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização dos doadores

A população de doadores foi composta de 392 pacientes, com média de idade de 39 anos, sendo 223 doadores do sexo masculino (56,9% da amostra) e 169 mulheres (43,1%). As causas do óbito foram o trauma cranioencefálico (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 avaliada no momento da captação foi de 1,35 mg/dL com desvio padrão de 0,88. A Tabela 1 resume os principais achados relacionados à população de estudo. Dados faltantes não foram excluídos, porém, considerados desconhecidos.

Tabela 1: Caracterização da população de doadores

Características do Doador		N=392 (%)
Idade (anos)		39±13
Sexo	Masculino	223 (56,9%)
	Feminino	169 (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).

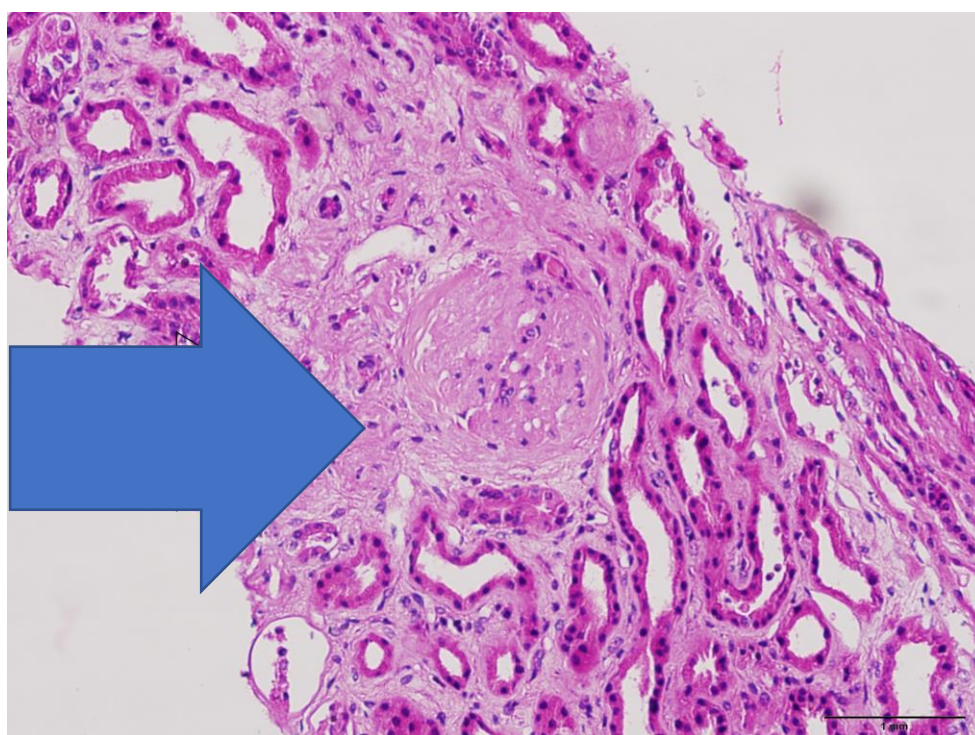


Figura 2: Corte histológico do parênquima renal (200 vezes), coloração de HE, demonstrando a presença de glomeruloesclerose (seta).

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).

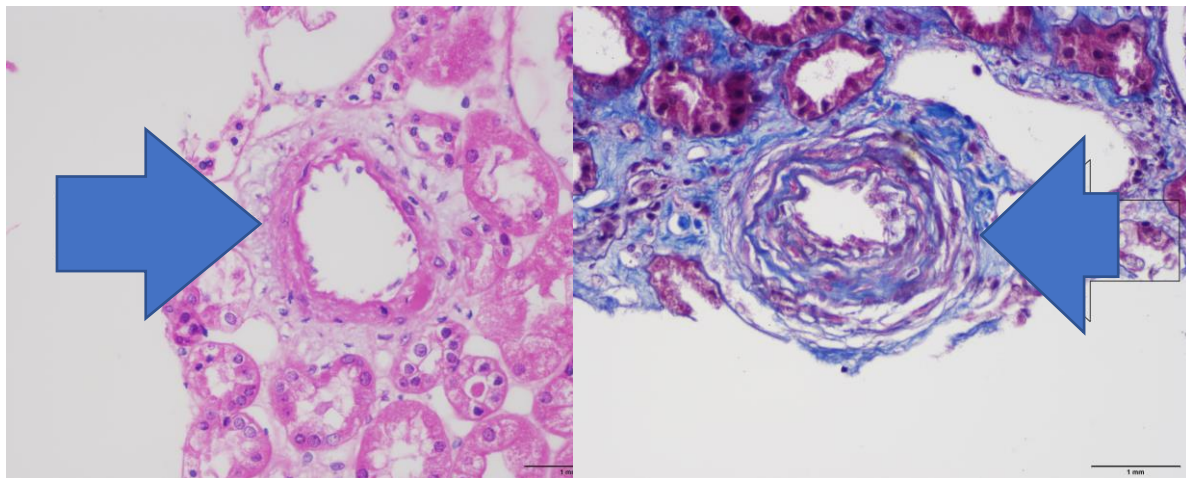


Figura 3A: Corte histológico do parênquima renal (aumento 200 vezes), coloração de HE, demonstrando a presença de hialinose (seta).

Figura 3B: Corte histológico do parênquima renal (aumento 200 vezes), coloração de HE, demonstrando fibroelastose (seta).

Por outro lado, o componente tubular manteve sua arquitetura preservada em apenas 22,7% dos casos. A principal alteração tubular 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%), com infiltrado linfocitário com presença de neutrófilos em três casos e predomínio de eosinófilos e outras três análises (Figura 4).

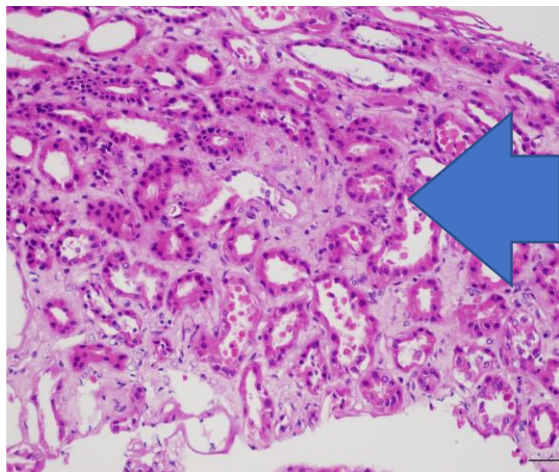


Figura 4A: Corte histológico do parênquima renal (aumento 200 vezes), coloração de HE, demonstrando a presença de necrose tubular aguda (seta).

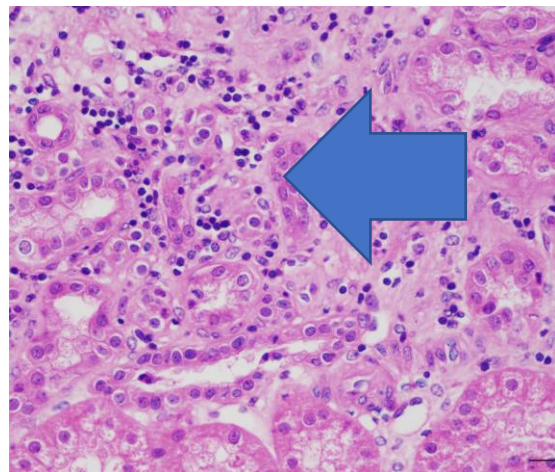


Figura 4B: Corte histológico do parênquima renal (aumento 400 vezes), coloração de HE, demonstrando a presença de infiltrado inflamatório (seta).

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	318	81,2%
	Hialinose	23	5,8%
	Fibroelastose	13	3,6%
	Arteriosclerose	27	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. Avaliação do receptor

A média de idade dos receptores foi de 49 anos, sendo 235 pacientes do sexo masculino (60%); 13% se consideraram de cor preta e, do total analisado, 352 pacientes estavam em terapia substitutiva renal de hemodiálise. Com relação ao número de transplantes, 17 pacientes estavam sendo submetidos ao segundo transplante (4,3%),

Dentre as causas de IRC a etiologia indeterminada foi a principal responsável pela perda da função renal, sendo observada em 106 pacientes (26%), seguida de doença hipertensiva com 98 (25%), diabetes com 74 (19%) e a glomerulonefrite crescente pauci-imune (GNC) com 63 pacientes (16%). As demais causas foram classificadas como outras, sendo responsável por 14% das perdas. Considerando-se o peso no momento do TX, a média do índice de massa corpórea foi de 24,6 kg/m², porém, em 76 pacientes não foi possível definir o IMC no momento da cirurgia. Tais dados não foram contabilizados para análise e foram considerados desconhecidos.

Com relação ao procedimento realizado, o tempo de isquemia fria dos rins foi, em média, de 22 horas. O esquema de indução imunomoduladora foi com Basiliximab em 223 pacientes (57%) e com Timoglobulina em 168 (43%). A tabela a seguir resume os principais achados relacionados à população de receptores.

Tabela 3: Caracterização da população de receptores

Características dos receptores		N=392 (%)
Idade (anos)		49
Sexo	Masculino	235 (60%)
	Feminino	157 (40%)
	indeterminada	106 (26%)
Causa Perda Renal	HAS	98(25%)
	Diabetes	75(19%)
	GNC	63 (16%)
	Outros	50(14%)
	Re transplante	17(4,3%)
IMC (kg/m ²)		24.3 *
TIF (horas)		22
Terapia substitutiva	Hemodialise	352 (90)
	Dialise peritoneal	37 (9%)
	Desconhecido	3 (1%)
Indução	Basiliximab	223(57%)
	Timoglobulina	168(43%)

HAS: Hipertensão arterial sistêmica; GNC: Glomerulonefrite crescente pauci-imune; IMC: índice de massa corpórea; TIF: tempo de isquemia fria

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 (TFGe), 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 4.

Tabela 4: 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	Arteriolosclerose	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.

No modelo 1 foram analisados os dados referentes a BTz em comparação com o TFGe ao final de 12 meses. Para isso foi utilizada uma regressão na qual se obteve um $R^2 = 0,14$, capaz de explicar até 14% da TFGe. Os principais achados relacionados ao modelo 1 estão discriminados na tabela 5.

Tabela 5: Cálculo da constante da TFGe em relação aos parâmetros histológicos analisados na BTz.

Modelo 1	Constante TFGe (mL/min/1.73m²)	Significância
Glomeruloeslecrose	- 3.6	p=0.002
Vascular	-1.347	p=0.194
Tubular	-2.100	p=0.048
Inflamatório	-0.22	p=0.800
Intersticial	-3.4	p=0.003

Dessa forma a glomeruloesclerose se caracterizou como um dos principais fatores associados a menores TGFe ao final de 12 meses, sendo que para cada grau de porcentagem de glomerulosclerose houve um decréscimo de 3,6mL/min na taxa de filtração glomerular estimada ao final de 12 meses, considerando-se $p < 0,05$. O segundo fator mais importante foi a alteração intersticial, onde para cada grau de classificação ocorreu um decréscimo de 3,4 mg/dL na constante ($p=0,003$). A variável que mostrou menor impacto foram as

alterações tubulares, sendo que para cada grau dessa classificação houve um decréscimo de 2,1 mg/dL na TFGe ao final de 12 meses ($p=0,048$). O gráfico 1 classifica em ordem de importância os fatores mais relevantes na determinação da TFGe ao final de 12 meses.

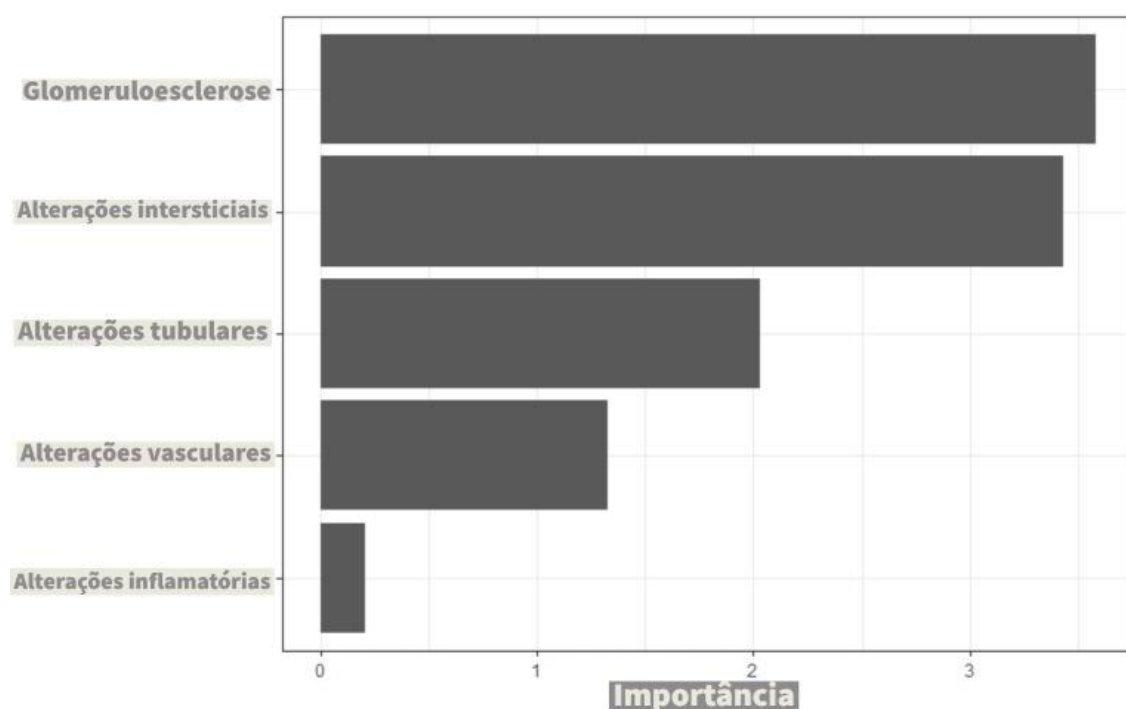


Gráfico 1: Classificação dos achados histológicos em ordem de importância de acordo com seu impacto na TFGe.

Nas figuras a seguir é possível identificar a distribuição das principais alterações observadas na BTz considerando-se a TFGe ao final de 12 meses.

De acordo com o gráfico 2, é possível identificar um padrão de distribuição de normalidade quando as alterações histológicas estão ausentes, enquanto à medida que a fibrose intersticial aumenta, evidencia-se claramente uma tendência à piores TFGe.

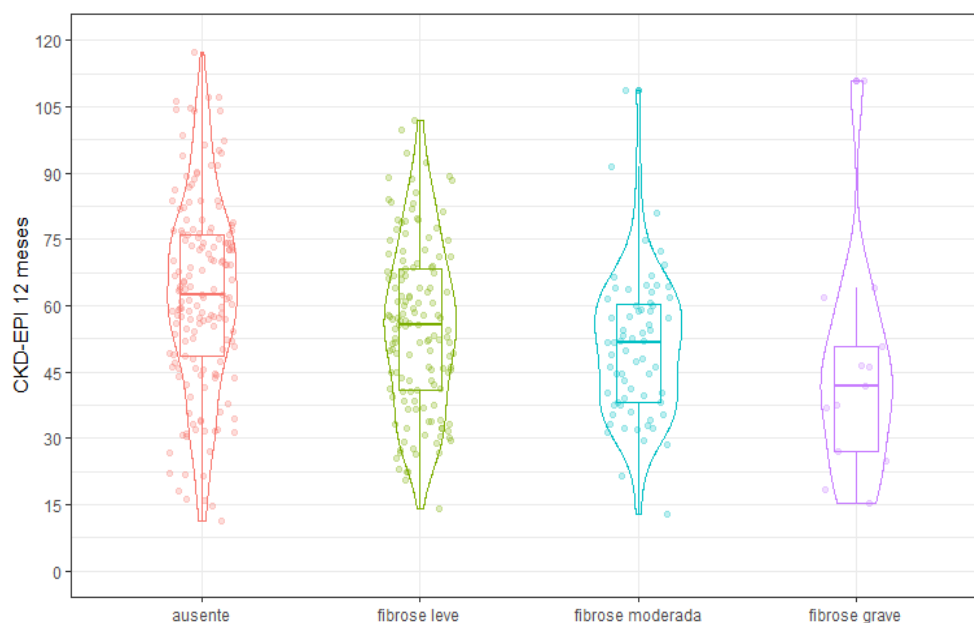


Gráfico 2: Correlação entre a distribuição das alterações intersticiais (fibrose) na BTz e o CKD-EPI

Por outro lado, conforme demonstrado no gráfico 3, quando analisamos a distribuição da TFG_e em função das alterações isquêmica tubulares observa-se uma distribuição tendendo à normalidade, mesmo com a intensificação da isquemia, com uma leve tendencia a piores TFG_e nos casos de NTA.

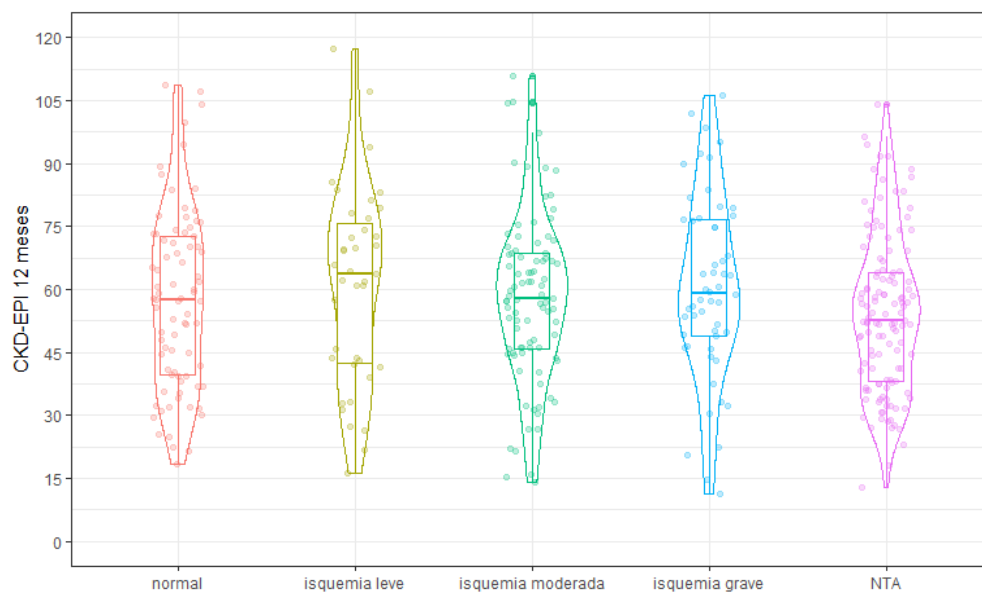


Gráfico 3: Correlação entre a distribuição das alterações intersticiais (isquemia) na BTz e o CKD-EPI .

Da mesma forma que nas alterações tubulares, a severidade das alterações vasculares (hialinose) não se correlacionaram claramente com piores TFGe, conforme demonstrado no gráfico 4.

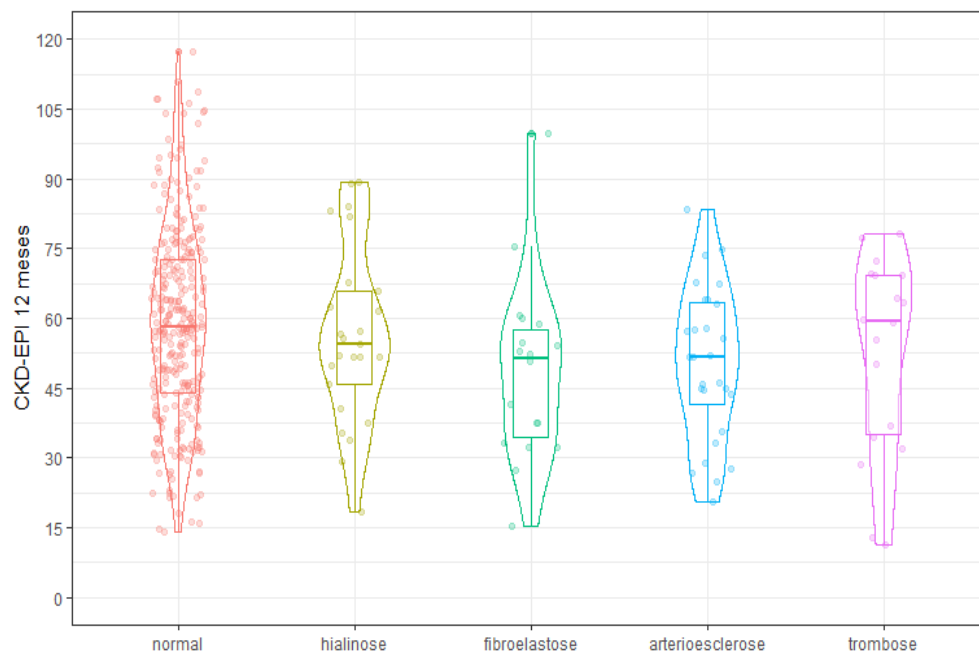


Gráfico 4: Correlação entre a distribuição das alterações vasculares (hialinose) na BTz e o CKD-EPI .

Para a confecção do modelo 2 foram considerados também os principais fatores relacionados tanto ao receptor como ao doador. Dessa forma observou-se uma melhora da acurácia do modelo no grupo de teste, explicando agora 36% ($R^2=0,36$ da variabilidade da TFG ao fim de 12 meses).

Tabela 6: Correlação dos principais fatores relacionados ao doador e ao receptor com a taxa de filtração glomerular ao final de um ano (TFGe).

Característica	Constante	95% CI	p
Diálise	-0.87	-2.8, 1.1	0.4
Retransplante	0.34	-1.6, 2.3	0.7
Idade do doador	-8.1	-10, -5.8	<0.001
DM doador	0.05	-1.8, 1.9	>0.9
HAS doador	-1.7	-3.7, 0.36	0.11
Creatinina do doador	0.09	-1.8, 2.0	>0.9
Tempo de isquemia fria	-2.0	-3.9, -0.12	0.037
<i>Mis match</i>	-0.77	-2.6, 1.1	0.4
Rejeição	-4.2	-6.1, -2.4	<0.001
Retardo da função do enxerto	-1.0	-2.9, 1.0	0.3
Glomeruloesclerose	-1.4	-3.6, 0.76	0.2
Alterações vasculares	-1.3	-3.3, 0.68	0.2
Alterações tubulares	-0.87	-2.8, 1.0	0.4
Infiltrado inflamatório	0.03	-1.9, 1.9	>0.9
Alterações intersticiais	-0.83	-3.0, 1.3	0.4
Doença base_GNC	-0.31	-2.7, 2.1	0.8
Doença_base_hipertensao	0.54	-1.9, 3.0	0.7
Doença base_indeterminada	-0.85	-3.3, 1.6	0.5
Outras doenças de base	-0.01	-2.3, 2.3	>0.9
TCE como causa de morte	0.07	-2.1, 2.2	>0.9
Indução com timoglobulina	-1.6	-3.7, 0.54	0.14

DM: *diabetes mellitus*; HAS: hipertensão arterial sistêmica; GNC: glomerulonefrite crônica; TCE: trauma crânio encefálico.

O gráfico a seguir mostra em destaque os fatores mais relevantes em relação ao comprometimento da TFGe ao final de 12 meses:

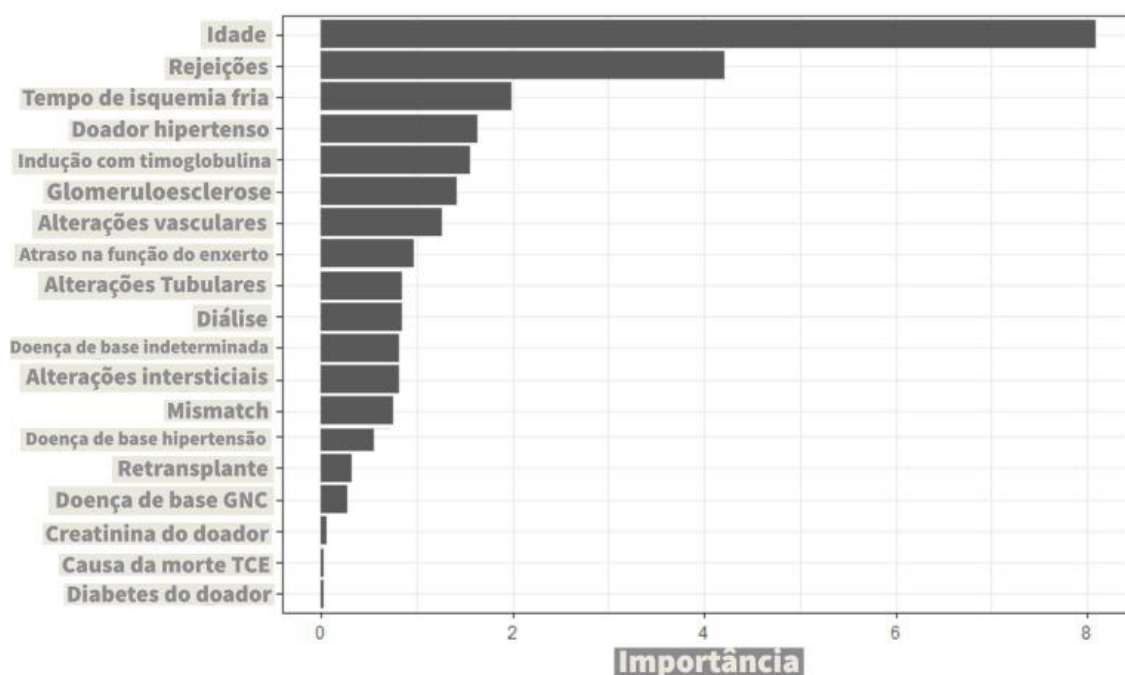


Gráfico 5: Representação das principais variáveis analisadas, em ordem de importância, de acordo com seu impacto na TFGe.

Considerando-se os dados acima, é possível notar que o fator mais impactante na TFGe foi a idade do doador onde, para cada ano de vida há um decréscimo de 8,1 mL/min na TFGe; seguido da ocorrência de rejeição e as implicações de seu tratamento. Ainda nesta linha, o terceiro fator mais relevante foi o tempo de isquemia fria. Os demais fatores, como a presença de hipertensão arterial no doador renal, por exemplo, não apresentaram relevância estatística, ou seja, um valor de p não significativo ($p > 0,05$).

Considerando-se o impacto dos fatores relacionados à biopsia pré-transplante na TFGe, a exemplo do que foi observado no modelo 1, a glomeruloesclerose foi o fator mais importante. Entretanto, nesse segundo modelo, não foi possível demonstrar significância estatística.

5. DISCUSSÃO

Apesar do crescimento do número de transplante renais (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 espera². De acordo com dados da Secretaria Estadual de Saúde do estado de São Paulo cerca de 5% desses pacientes irão morrer enquanto aguardam por um TR¹³.

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 anos¹⁴. 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 preocupação¹⁵.

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 enxerto⁴. 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 prejudicada⁴. 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^{5,6}.

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 EUA¹⁶. 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 enxerto⁷. De acordo com seus autores, mesmo os trabalhos que conseguiram demonstrar alguma relação apresentavam sérias limitações metodológicas com inconsistências na avaliação e interpretação histológicas⁷. 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 glomeruloesclerose seria o fator mais importante⁴, outros a associaram com o espessamento da intima vascular (arteriosclerose)¹⁷.

Luque e colaboradores, em recente artigo original, analisaram 92 biópsias de tempo zero (BTz) em pacientes com critério expandido e constataram que

53% dos rins foram rejeitados, baseados única e exclusivamente em critérios histológicos da biópsia pré transplante. Os autores concluem ainda, através de um sistema de propensão de correspondência, que esses rins descartados poderiam ser utilizados com danos mínimos na sobrevida do enxerto em 5 anos⁸.

De fato, os resultados observados em nosso estudo reforçam a ideia de que a porcentagem de glomeruloesclerose 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 glomeruloesclerose ser significativa no modelo 1, quando analisada de maneira mais criteriosa, levando-se em conta tanto os fatores relacionados ao receptor quanto ao doador, essa correlação não foi estatisticamente relevante. Neste sentido, conforme demonstrado em estudos anteriores realizados por nosso grupo de pesquisa, a redução provocada nas taxas de filtração glomerular estimada ao final de um ano (TFGe) pela glomeruloesclerose não foi tão relevante¹¹. No entanto, a maior crítica a esse trabalho foi que a análise considerou apenas os dados histológicos da biópsia de tempo zero, não levando em consideração outros fatores relacionados ao doador ou ao receptor no cálculo da TFGe¹¹.

Na tentativa de identificar quais parâmetros deveriam ser considerados realmente relevantes na evolução do enxerto, Ortiz e colaboradores estudaram uma eventual 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 transplante¹⁷. Nesta mesma linha, Raza e colaboradores, concluíram que além da glomeruloesclerose, alterações vasculares tais como hialinose e fibrose estariam

associadas a piores desfechos do enxerto. Tais achados reafirmam que a evidência científica não é clara sobre o assunto, permanecendo ainda muitas dúvidas acerca da real importância das alterações histológicas na TFG em longo prazo⁹.

No presente 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 si 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 relevante na função renal em longo prazo, tanto no modelo 1 quanto no modelo 2. A exemplo do que foi observado nas alterações vasculares, o estudo do componente inflamatório também não demonstrou associação significativa com a TFGe¹⁸. Por outro lado, nosso modelo de avaliação foi bastante sensível ao identificar que as alterações tubulares, principalmente as intersticiais, que, quando presentes, impactaram significativamente na função renal tardia, conforme sugerida no modelo 1. Sendo assim, fica evidente que os dados aqui apresentados, acrescentam informações relevantes à literatura no que se refere ao papel das alterações histológicas obtidas a partir da BTz na função renal tardia, contribuindo para o melhor entendimento do papel desta importante ferramenta na avaliação pré cirúrgica do TR. De acordo com nossos resultados, conforme demonstrado no modelo 1, as alterações túbulo-intersticiais exercem importante influência na evolução do enxerto, uma vez que as mesmas se correlacionaram intensa e significativamente com a função renal em longo prazo de forma isolada.

Por outro lado, esses mesmos fatores relacionados à BTz quando analisados de maneira individual e, considerando-se as características associadas aos receptores e aos doadores, não se correlacionaram significativamente com a TFG_e. Entretanto, no modelo 2, observamos uma forte correlação negativa entre a idade do doador e a TFG_e onde, cada ano a mais na idade do doador, implicou em uma redução de 8,1mL/min na taxa de filtração esperada ao final de 12 meses. De fato, em trabalho previamente publicado por nosso grupo, constatamos que cada ano a mais na idade do doador implica em um risco de 8% a mais nas taxas de retardo da função do enxerto, além de piores taxas de filtração glomerular após 6 meses¹⁹.

Considerando-se os fatores evolutivos relacionados ao receptor, identificamos que a ocorrência de rejeição parece exercer grande impacto na TFG_e, uma vez que mesmo instituindo-se o tratamento adequado ocorrerão lesões irreversíveis da função glomerular resultando em considerável piora da função renal tardia ($p < 0,001$). Conforme demonstrado por Clayton e colaboradores, a ocorrência de rejeição aguda foi associada à perda do enxerto, morte com enxerto funcionante e à morte por doença cardiovascular.²⁰

Nesta mesma linha, o tempo de isquemia fria apresentou correlação negativa significativa com TFG_e. Assim, rins com menor tempo de isquemia fria tendem a apresentar melhores performances da taxa de filtração ao final de um ano. Embora este fato seja intuitivo, a maioria dos estudos recentes disponíveis na literatura visam comparar a isquemia fria simples com a máquina de perfusão controlada com objetivo de diminuir as taxas de retardo da função do enxerto, com metanálises apresentando menores retardos no grupo máquina. Porém, é

de consenso geral que tempos mais elevados de isquemia fria apresentam piores resultados nas taxas de filtração glomerular tardia^{20,21}.

Considerando-se o impacto das alterações histológicas observadas na BTz, conforme demonstrado no modelo 2 aqui apresentado, o fator de maior importância na correlação com TFG_e foi a glomeruloesclerose, resultando em uma constante de -1,4. Entretanto, como este modelo contempla as características clínicas do receptor e doador, apesar de numericamente relevante, este valor não foi estatisticamente significativo ($p=0,2$). Destaca-se que, mais uma vez, nossos resultados colocam em dúvida os achados propostos por Garber e colaboradores acerca da importância da glomeruloesclerose como fator de descarte de rins por TX⁴.

O processo de TR é complexo e multifatorial. Mesmo analisando no modelo 2 múltiplas variáveis histológicas da BTz, confrontando-as com fatores relacionados ao receptor e ao doador, conseguimos justificar somente 36 % da variação da TFG_e. De acordo com nossa análise, o principal fator relacionado ao doador foi a idade (constante de -8,1 com $p<0,001$). Já com relação às variáveis estudadas no receptor, os episódios de rejeição foram os mais impactantes na filtração renal tardia, respondendo por uma constante de -4,2 ($p<0,001$). Considerando-se as características do enxerto, conforme discutido anteriormente, o fator mais relevante foi o tempo de isquemia fria, porém, com uma constante de -2 ($p=0,037$).

De acordo com a literatura, as causas relacionadas ao óbito do doador podem impactar na sobrevida global do enxerto e na sua função tardia, particularmente as doenças cerebro vasculares. Por esse mesmo motivo, o óbito

por doença cerebral vascular é considerado critério relevante para rins provenientes de doador com critério expandido. Merion e colaboradores afirmam que rins de critério expandido tem piores desfechos quando comparados com rins de doadores padrões, e por isso deveriam ser ofertados a receptores com mais de 40 anos com comorbidades, em centros onde ocorra maior tempo de fila de espera.²¹ Curiosamente, quando analisamos as comorbidade apresentadas pelos nossos doadores (como a presença diabetes e hipertensão) bem como algumas das causas de óbito (TCE , por exemplo), não encontramos uma clara interferência na evolução do enxerto. Uma explicação para tais achados pode decorrer do fato de termos realizado apenas uma coleta superficial dos dados, apenas classificando como presente ou ausente. Talvez, se pudéssemos analisar com maior profundidade as comorbidades considerando-se o tempo de doença, tipos de tratamentos, etc, os resultados pudessem ser diferentes.

O grande avanço do TR nos últimos anos se deve, dentre outros fatores, a novas drogas imunossupressoras, responsáveis pela significativa redução dos episódios de rejeição. Sendo assim, a introdução de agentes potentes e seletivos para o início da imunossupressão, como terapia de indução, reduziu a incidência de rejeição aguda precoce pós-transplante e melhorou a sobrevida do enxerto em 1 ano.²² Classicamente, os anticorpos monoclonais direcionados contra o receptor de interleucina-2 ativado, como o basiliximab, têm sido geralmente reservados para pacientes de baixo a moderado risco imunológico, enquanto os agentes depletos, como a timoglobulina e alemtuzumabe, têm sido usados em receptores de alto risco.²³ Entretanto, a da terapia de indução adequada deve levar em consideração os fatores relacionados aos riscos de o paciente rejeitar o órgão, baseando-se nas comorbidades, compatibilidade e no

eventual desenvolvimento de doenças oportunistas durante a imunossupressão. Tal cuidado se justifica já que diferentes drogas podem impactar negativamente na função renal. Assim, o uso de basiliximab como agente de indução para transplante renal está associada a um declínio significativo da função renal e da incidência de proteinúria 4 anos após o transplante²⁴. Em nosso estudo, ao avaliar pacientes submetidos à indução com timoglobulina (43% dos casos), e que, portanto, seriam pacientes de maior risco imunológico, encontramos uma redução na taxa de filtração ao final de um ano. Esta, porém, não foi estatisticamente significativa

Como limitações de nosso estudo, podemos citar o fato de que o mesmo se trata de uma pesquisa realizada em um centro único e de forma retrospectiva, o qual avaliou os TR realizados por uma mesma equipe. Acrescido a isso há ainda o viés de seleção, uma vez que somente os casos transplantados foram avaliados, isso é, ocorreu provável exclusão de rins baseados no critério de biopsia, como por exemplo rins de critério expandido com mais de 20% de glomerulosclerose. Outro aspecto que deve ser mencionado é o fato de que utilizamos a mesma população de pacientes, subdividindo-a em duas, uma para construir e propor o modelo de análise e a outra para validá-lo.

Conforme demonstramos, não há muitos estudos relevantes sobre o assunto disponíveis na literatura e seus resultados demonstram claramente a falta de consenso acerca desse tema. No entanto, com o envelhecimento da população, o aumento da prevalência de doenças crônicas e a baixa oferta de órgãos fez com que a BTz passasse a ser adotada em muitos serviços como critério para aceite ou descarte de órgãos marginais, particularmente após os trabalhos de Garber e colaboradores. Entretanto, nossos resultados mostram

que é possível realizar o TR, em casos selecionados, mesmo com uma biópsia não favorável, onde outros fatores relacionados ao doador e ao receptor devam ser também considerados e valorizados. Nestes casos, rins com biopsias marginais provenientes de doadores jovens e com baixo tempo de isquemia fria poderiam ser utilizados com objetivo de aumentar a demanda de órgãos, sem prejuízo significativo da função ao final de um ano.

6. ANEXOS:

6.1. Parecer do CEP

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

Pesquisador: fernando ferreira gomes filho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 98453118.1.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Urologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.932.123

Apresentação do Projeto:

O transplante renal (TR) é considerado o procedimento de escolha para o tratamento da doença renal crônica em estágio terminal, apresentando nítido ganho na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes transplantados em relação à hemodiálise. De acordo com os estudos, foi observada uma associação significativa entre a porcentagem de glomerulosclerose na biópsia e a falha do enxerto. Embora vários estudos avaliados não tenham encontrado correlação significativa entre tais parâmetros, a maioria deles, incluindo um dos maiores neste domínio, descreveu uma associação significativa entre as lesões histológicas observadas na biópsia de aquisição e a função do enxerto ao final de 12 meses.. Apesar dos achados favoráveis, a maioria dos estudos analisados apresentava limitações metodológicas com grande variabilidade nas técnicas utilizadas e ou relatadas, bem como inconsistência na avaliação e interpretação histológica. Biópsias renais de doadores falecidos são amplamente realizadas em todo o mundo para orientar a alocação de órgãos, porém as evidências de que estejam associadas a importantes desfechos clínicos ainda são fracas.

O objetivo da pesquisa será avaliar os resultados histológicos obtidos a partir de biópsias renais pré implantacionais, rotineiramente realizadas em um serviço de referência em Transplantes Renais (TR) nos últimos 10 anos, correlacionando-os com a evolução clínica dos pacientes

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 2.932.123

transplantados ao final de um ano de seguimento. Este estudo busca identificar fatores histológicos presentes na biópsia renal pré transplante que possam interferir na evolução do enxerto em longo prazo, auxiliando assim na decisão sobre o descarte ou alocação do enxerto na população de pacientes submetidos a TR.

Objetivo da Pesquisa:

Correlacionar os achados da biópsia renal tempo zero com a função renal ao fim de 12 meses de estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo não trará nenhum benefício individual, mas os resultados ajudarão a entender se os parâmetros analisados nas biópsias tem correlação com resultado final do enxerto e se devem ser valorizadas como critérios de alocação/ descarte.

A pesquisa não acresce risco aos participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Será feito um estudo retrospectivo dos transplantes renais com doadores falecidos realizados no Hospital das Clínicas de Botucatu nos últimos 10 anos comparando os achados histológicos da biópsia tempo zero com a função renal estimada (eGFR) ao fim de 12 meses. Para esta análise os dados de série histórica serão obtidos de registros da base de dados do transplante renal (Janeiro de 2007 a Dezembro 2017). Serão selecionados todos os casos que dispõem de biópsia tempo zero. Os dados serão coletados após aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido aos pacientes em seguimento. Serão constituídos dois grupos baseados na função renal estimada ao fim de 12 meses (eGFR): eGFR superior ou inferior a 60ml/min.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos e declarações de acordo com as exigências. O TCLE a ser aplicado aos participantes em acompanhamento no serviço está adequado.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 1º de outubro de 2018, o projeto encontra-se APROVADO, sem (com)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 2.932.123

necessidade de envio à CONEP.

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

Atenciosamente,

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1184484.pdf	11/09/2018 10:45:54		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuenciaInstitucional.pdf	11/09/2018 10:44:44	fernando ferreira gomes filho	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	11/09/2018 10:43:40	fernando ferreira gomes filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termoplataformabiopsiarenal.doc	25/07/2018 15:39:12	fernando ferreira gomes filho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura.docx	25/07/2018 15:38:59	fernando ferreira gomes filho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 02 de Outubro de 2018

Assinado por:

SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br