PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

Karla Lais Pêgas

Análise histológica de biópsias renais pré-transplante de doadores falecidos e sua associação com a função e sobrevida do enxerto no longo prazo.

UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Porto Alegre
2017

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

Karla Lais Pêgas

Análise histológica de biópsias renais pré-transplante de doadores falecidos e sua associação com a função e sobrevida do enxerto no longo prazo.

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutor

Orientadora: Prof. Dra. Elizete Keitel

Porto Alegre
2017

Dedico esta conquista ao meu filho Enrico, razão maior dos meus esforços, e ao meu esposo Eduardo, companheiro desta caminhada, amigo de todas as horas.

Agradeço aos meus pais, por todo apoio e compreensão das vezes que não pude me fazer presente.

Agradeço aos meus sogros pelos frequentes movimentos de auxílio.

Agradeço aos colegas Roger Kist, Larissa Pacheco e Cynthia Keitel, cuja ajuda foi fundamental para a conclusão deste projeto.

Agradeço, em especial, minha orientadora Prof. Dra. Elizete Keitel pelos ensinamentos, estímulo e apoio. Por ter sido figura sempre presente e incentivadora.

Muito obrigada!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS....IV
LISTA DE FIGURAS....V
LISTA DE TABELAS....VI
RESUMO....VII
ABSTRACT....VIII
1. INTRODUÇÃO....9
2. REVISÃO DA LITERATURA....10
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS....27
4. JUSTIFICATIVA....38
5. OBJETIVOS....38
6. ARTIGO CIENTÍFICO....40
7. CONCLUSÕES....54
8. ANEXOS....55
Figura 1 - Calculadora KDRI/KDPI....55
Quadro 1 - Sistemas de escores histopatológicos....56
Parecer Consubstanciado do CEP....57

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA – Análise de variância

AH – Arterioloesclerose hialina

AS – Arterioesclerose

AT – Atrofia tubular

ATG – Globulina anti-timócitos

NTA – Necrose tubular aguda

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

DF – Doador falecido

DM – Diabete Melito

DP – Desvio Padrão

DCD – Doador com morte circulatória

cDCD - Doador com morte circulatória controlado

uDCD - Doador com morte circulatória não controlado

DCE – Doador com critério expandido

FI – Fibrose intersticial

GS - Glomeruloesclerose

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HE – Hematoxilina e eosina

HLA – Antígenos leucocitários humanos

KDPI - Índice de perfil do doador Renal

KDRI - índice de risco do doador renal

M - Média

MHC – Complexo maior de histocompatibilidade

MM – Matriz mesangial

OPTN – Organ Procurement and Transplantation Network

PAS – Periodic acid-Schiff

PASM – Periodic Schiff-methenamine

TFG- Taxa de filtração glomerular

UNOS – United Network of Organ Sharing

USRDS – United States Renal Data System

LISTA DE FIGURAS

Figure 1 - Graft Survival Curves 49

LISTA DE TABELAS

Table 1 – Clinical and Demographic Data 47

Table 2 – Histopathological Donor Biopsies Data 48

Table 3 - DGF According Donor Biopsies Compartments Alterations.....50

Table 4 – Risk Factors for Graft Loss 51

RESUMO

Introdução: a biópsia renal pré-implante é uma ferramenta diagnóstica na decisão de aceitar enxertos de doadores falecidos com critérios expandidos. O papel das alterações histopatológicas nos compartimentos renais como fator prognóstico na função e sobrevida do enxerto tem apresentado resultados conflitantes.

Objetivos: Avaliar a presença de alterações crônicas nas biópsias renais pré-implante e correlacionar os achados com a função e sobrevida do enxerto em um, três e cinco anos pós-transplante.

Materiais e métodos: 430 biópsias foram analisadas entre 2006 e 2013 na Santa Casa de Porto Alegre, incluindo doadores falecidos padrão e com critérios expandidos. As alterações foram graduadas de acordo com os critérios de Banff. A taxa de filtração glomerular foi calculada pela fórmula CKD-EPI. A sobrevida do enxerto foi calculada pelo método de Kaplan-meier. As variáveis clínicas que interferem no desfecho do enxerto foram avaliadas pela regressão de Cox.

Resultados: Houve redução na sobrevida e função do enxerto nos períodos, conforme o grau de alterações crônicas em todos os compartimentos renais. A glomeruloesclerose (GS) foi um fator de risco independente para perda do enxerto. GS acima de 25% representa aumento de 10.680 no risco de perda do enxerto.

Conclusão: Peso maior deve ser dado a GS na decisão de aceitar o enxerto. Receptores de rins com mais de 25% de GS tiveram evolução menos favorável em nosso estudo.

Palavras-chave: transplante renal, biópsia pré-implante, sobrevida enxerto.

ABSTRACT

Introduction: Pre-implantation kidney biopsy is a diagnostic tool used for deciding whether to accept an expanded-criteria deceased donor graft. However, the study of histopathological lesions in renal compartments as prognostic factors for graft function and survival has led to conflicting results.

Objectives: This study aimed to evaluate the presence of chronic lesions in pre-implantation kidney biopsies and correlate the findings with graft function and survival at one, three, and five years post-transplantation.

Materials and methods: 430 kidney biopsies from standard and extended-criteria deceased donors were analyzed between 2006 and 2013 at the Hospital Santa Casa de Porto Alegre. Lesions were graded according to the Banff criteria. The glomerular filtration rate was calculated by the CKD-EPI equation. Graft survival was calculated by the Kaplan-Meier method. Clinical variables related to graft outcome were assessed by Cox regression analysis.

Results: The decrease in graft survival and function at the analyzed periods was related to a greater degree of chronic lesions in renal compartments. Glomerulosclerosis (GS) was an independent risk factor for graft loss.

Conclusion: Chronic lesions in any renal compartment should be taken into account in the clinical decision of accepting the kidney, but a greater weight should be given to glomerulosclerosis. Kidney recipients with more than 25% glomerulosclerosis had a less favorable outcome in our study.

Keywords: renal transplantation, pre-implantation biopsy, graft survival.

1. INTRODUÇÃO

Antes de 1970, as opções terapêuticas para os pacientes com insuficiência renal crônica eram muito limitadas. Somente uma pequena parcela de pacientes tinha acesso ao tratamento dialítico. Atualmente o tratamento de substituição da função renal está amplamente difundido. As opções são hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal. No entanto, apesar dos inúmeros avanços médicos e tecnológicos, os pacientes que são tratados com diálise, frequentemente permanecem debilitados. Sintomas constitucionais de fadiga e mal estar persistem apesar do manejo da anemia. Doença cardiovascular progressiva, neuropatia autônoma e periférica, doenças ósseas e disfunção sexual são complicações comuns (Danovitch, 2005).

Neste contexto, o transplante renal promove uma terapia custo-efetiva que melhora a qualidade de vida e que pode ser oferecido para a maioria dos pacientes com insuficiência renal crônica (Evans e cols., 1998). As principais doenças causadoras de insuficiência renal com indicação para transplante renal são: diabetes, nefroesclerose associada à hipertensão, doença renal policística, e vários tipos de doenças glomerulares, entre elas, mais comumente, nefropatia por IgA e glomeruloesclerose segmentar e focal (Cecka, 2003).

Dos 16.119 transplantes realizados dos Estados Unidos em 2007, 10.082 foram provenientes de doadores falecidos e 6.037 de doadores vivos. Dados mais recentes, de 2016, mostram que dos 19.060 transplantes renais realizados, 13.431 eram de doadores falecidos e 5.629 de doadores vivos. Até abril de 2017, o número de candidatos a transplante renal aguardando em lista era de 97.816 (UNOS), indicando uma taxa de pacientes transplantados de cerca de 20% do total da demanda. Este problema é semelhante na maior parte dos países Europeus, sendo a baixa oferta de órgãos o maior obstáculo ao desenvolvimento dos programas de transplante, impondo severos limites no número de pacientes que poderiam se beneficiar desta forma de terapia em todo o mundo. O desafio de expandir o número de doadores tem levado a comunidade médica a procurar novas alternativas relacionadas às ofertas de órgãos. Uma das estratégias utilizadas para aumentar a disponibilidade de rins para transplante foi a expansão dos critérios de aceitação de doadores falecidos, o que inclui órgãos que há alguns anos atrás eram considerados inadequados. Desta maneira, órgãos de doadores com mais de 55 anos, doadores com história conhecida de hipertensão ou diabete melito, têm sido utilizados com mais

frequência. Entretanto, poucos dados ainda estão disponíveis a respeito da sobrevida a longo prazo destes enxertos (Remuzzi, 2006). Vários estudos correlacionam, além de dados clínicos, escores histopatológicos de cronicidade dos rins dos doadores com a função e sobrevida do enxerto. Neste contexto, a biópsia renal pré-implante tem um papel essencial na avaliação de órgãos provenientes de doadores com critérios expandidos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Breve história do transplante renal

A primeira demonstração pública de um transplante renal bem sucedido foi feita por Emerich Ullmann, em março de 1902, em Vienna. Ele demonstrou um autotransplante de rim no pescoço de um cachorro, com produção visível de urina do ureter para a pele, durando 5 dias. Neste mesmo ano, o primeiro transplante de rim em um paciente, com enxerto proveniente de um porco, foi realizado sem sucesso (Druml, 2002).

Em 1912, Alexis Carrel recebeu o prêmio Nobel pelo desenvolvimento de uma técnica de sutura vascular término-terminal, a qual é amplamente utilizada em transplantes até os dias atuais (Carrel, 1902).

O primeiro transplante de rim humano ocorreu em 1936, conduzido pelo Dr. Yu Yu Voronoy , na Ucrânia. O doador era ABO incompatível e o rim nunca funcionou, apesar dos vasos estarem patentes no momento da autópsia, dois dias depois. Em 1951, sete casos de transplante renal temporário (enxerto removido após recuperação de quadro agudo de insuficiência renal) foram documentados em Paris. Um deles foi o primeiro transplante com doador vivo relacionado (mãe para filho). O rim funcionou sem nenhum imunossupressor por vinte e dois dias e então foi rejeitado (Hamilton, 1994). O primeiro transplante com sucesso foi entre gêmeos idênticos, realizado em 1954. O receptor sobreviveu por oito anos e faleceu de recorrência da doença.

Experimentos mal sucedidos com enxertos de pele em sobreviventes de guerra levaram à definição de que eventos imunológicos estariam implicados no processo de rejeição. Em 1959, Robert Schwartz e William Dameshek descobriram propriedades imunossupressoras do 6-mercaptopurina. A descoberta da Azatioprina rendeu o prêmio Nobel de 1988 a Gertrude Elion e George Hitchings. Ela mostrou-se mais benéfica e menos tóxica em enxertos renais de cachorros. Joseph Murray introduziu o uso da

Azatioprina em humanos, combinado com corticosteróides, o que mostrou resultados satisfatórios em transplantes renais na década de 60. Novas terapias imunossupressoras fazem parte do arsenal terapêutico utilizado ainda hoje, como globulina antitimócitos (ATG), Ciclosporina A, anticorpo monoclonal (okt3), ácido micofenólico, tacrolimo, e anticorpos monoclonais antirreceptor de interleucina 2 (Janette, 2007).

Procedimento cirúrgico

O rim do doador é usualmente implantado na fossa ilíaca direita. A artéria renal é anastomosada de forma término-lateral com a artéria ilíaca externa ou menos comumente término-terminal com artéria hipogástrica. A veia renal é anastomosada término-lateralmente com a veia ilíaca externa. O ureter é implantado na bexiga do receptor na maioria dos casos pela técnica de Lich-Gregoir. (Anders e cols., 2000; Jerius e cols., 2000).

Antígenos envolvidos no transplante

- Complexo Principal de Histocompatibilidade: antígenos de histocompatibilidade são antígenos de superfície celular capazes de induzir uma resposta imunológica em um receptor geneticamente distinto (aloenxerto), resultando em rejeição dos tecidos e células. Os genes que codificam estes antígenos residem no braço curto do cromossoma humano 6 (Chinen e cols., 2010). Estes genes codificam proteínas solúveis ligadas à membrana celular, que se dividem em 3 classes: I, II e III, com base na sua distribuição, estrutura e função (Klein e cols., 2000).

Antígenos classe I estão presentes em todas as células nucleadas e são compostos por uma cadeia pesada alfa codificada pelos genes nos loci HLA-A, HLA-B e HLA-C do cromossoma 6, associados a uma beta2-microglobulina (Klein e cols., 2000). Antígenos classe II têm uma distribuição mais limitada no tecido e são expressos somente em linfócitos B, linfócitos T ativados, monócitos, macrófagos, células de Langerhans, células dendríticas, endotélio e células epiteliais. Antígenos classe III determinam a estrutura de 3 componentes do sistema complemento: C2, C4 e fator B (Klein e cols., 2000; Marsh e cols.,2009).

- Sistema ABO: A incompatibilidade ABO não causa estimulação em culturas mistas de leucócitos, indicando que a compatibilidade ABO é muito menos importante que a compatibilidade HLA na sobrevida do enxerto. Entretanto, a incompatibilidade ABO pode resultar em rejeição hiperaguda de enxertos com irrigação terminal, como rim e coração, sendo uma das explicações o fato dos antígenos do grupo ABO serem altamente expressos nos enxertos renais e cardíacos, principalmente de pacientes do grupo sanguíneo A ou B (Kissmeyer-Nielsen e cols., 1966; Thielke e cols., 2007).

Avaliação da compatibilidade doador/receptor

A prova cruzada, também denominada *crossmatch*, ou tradicionalmente teste de linfotoxicidade, é de fundamental importância na sobrevida do enxerto renal (Vieira, 2001). É realizada incubando-se os linfócitos do doador com o soro do receptor. O teste determina se o soro do receptor contém anticorpos pré-formados contra os antígenos HLA do doador. Os anticorpos pré-formados podem mediar uma rejeição hiperaguda, a qual leva à perda do enxerto (Hricik, 2002). Atualmente, muitos laboratórios de imunologia de transplante utilizam a técnica de ensaio de fase sólida (Luminex), que é mais precisa e sensível para avaliar a presença de anticorpos pré-formados nos pacientes em lista de espera para transplante. A prova cruzada por citometria de fluxo tem sido mais empregada também por ser mais sensível para detectar anticorpos pré-formados contra os antígenos do doador. (Tait, 2013).

Tipos de doadores

O curso do transplante depende da origem do órgão (doador falecido, doador vivo relacionado, doador vivo não relacionado) e da compatibilidade entre o doador e o receptor.

a) Doadores vivos

- Isoenxertos: entre gêmeos monozigóticos. Não necessita imunossupressão e não são rejeitados. Entretanto, tem uma alta incidência de recorrência da doença original (Janette, 2007).

- Aloenxertos

- Enxertos HLA idênticos: possuem genes HLA idênticos no cromossomo 6, mas diferem randomicamente nos antígenos não-MHC de histocompatibilidade (menores). Em geral, estes enxertos evoluem bem, com 96% de sobrevida em 1 ano, mas têm potencial de desenvolverem rejeição aguda (Krieger e cols., 2003).
- Enxertos HLA-Haploidênticos: pais, filhos, irmãos. Possuem um locus MHC em uma região comum do cromossomo 6, mas diferem em outros antígenos MHC e não-MHC. O prognóstico é significativamente pior que os enxertos HLA idênticos (Cecka e cols., 2003).
- Enxertos HLA distintos: tipicamente oriundos de um cônjuge ou amigo. A evolução deste transplante pode ser semelhante a enxertos Haploidênticos (Cecka e cols., 2003).

b) Doadores falecidos com morte encefálica

Representam a maior parte dos enxertos utilizados em todo mundo. Os órgãos sólidos em geral são provenientes de pacientes com morte encefálica e batimentos cardíacos preservados. Frequentemente são vítimas de traumatismo craniano, acidentes vasculares cerebrais, anóxia cerebral e tumores cerebrais primários sem doença metastática. Os critérios de aceitabilidade do doador não são absolutos, existindo algumas controvérsias. A decisão de oferecer um determinado rim para um paciente em particular, especialmente se o rim não é o "ideal", e a decisão pelo paciente de aceitá-lo, é uma das dificuldades encontradas nos serviços de transplante (Danovitch, 2005).

Existe uma variabilidade significativa na qualidade dos rins de doadores falecidos que são utilizados para o transplante. A qualidade do rim do doador tem um efeito direto sobre importantes resultados clínicos, como rejeição aguda, atraso na função do enxerto e sobrevida do paciente e do enxerto.

A primeira classificação codificada dos rins de doadores falecidos com morte encefálica foi implementada em outubro de 2002 (Metzger e cols., 2003; Sung e cols., 2005). Ela foi baseada no estudo de Port e cols. (2002), que observaram um risco de perda de enxerto acima de 70% dos rins de doadores classificados com doadores com critérios expandidos (DCEs), os quais foram oriundos de doadores idosos (≥60 anos) ou doadores com idade entre 50 e 59 anos e que possuem duas das seguintes três características: Hipertensão arterial sistêmica, creatinina sérica final >1,5 mg / dl, ou morte por acidente vascular cerebral. A idade avançada do doador foi a variável mais significante quando se definiu um doador com critérios expandidos (Port e cols., 2002). Alguns poucos estudos mostram o impacto de outras 3 variáveis nesta definição: acidente vascular cerebral como

causa da morte, hipertensão arterial sistêmica e o aumento da creatinina sérica. AVC como causa de morte está associado com uma pior sobrevida do enxerto (Johnston e cols., 2006) ou uma maior prevalência de nefropatia crônica do enxerto. Hipertensão arterial sistêmica de longa data está associada com menor sobrevida do enxerto (Port e cols., 2002).

A referência de doador falecido ideal foi definida pelos seguintes critérios: idade entre 10 e 39 anos, sem história de hipertensão, causa do óbito outra que não acidente vascular cerebral e creatinina sérica final abaixo de 1,5mg/dL (Port e cols., 2002).

c) Doação após morte circulatória

O doador após a morte circulatória (DCD) refere-se ao doador que não cumpre os critérios de morte encefálica, mas em que a parada ou cessação da função cardíaca ocorreu antes da obtenção dos órgãos. O doador DCD foi anteriormente referido como doador "*non-heart-beating*". As categorias DCD abrangem quatro subgrupos, dependendo das circunstâncias e da forma em que ocorreu a parada cardíaca (classificação Maastricht) (Kootstra e cols., 1995), mas apenas dois subtipos de DCD são de uso comum (DCD controlado e DCD não controlado (Kootstra e cols., 2007). A Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) define um DCD controlado (cDCD) como "um doador cujo suporte de vida será retirado e cuja família tenha dado consentimento por escrito para a doação de órgãos no ambiente controlado do bloco cirúrgico". O cDCD descreve uma situação em que a estabilidade hemodinâmica do doador e a função respiratória é mantida até que o doador seja extubado em um ambiente controlado do bloco cirúrgico, ou na unidade de terapia intensiva. O DCD não controlado (uDCD) é definido como "um candidato que falece na sala de emergência, ou em outro lugar do hospital antes do consentimento para a doação de órgãos e os cateteres são colocados nos vasos femorais e peritônio para refrigerar os órgãos até o consentimento ser obtido (Kootstra e cols., 2007; Rao e cols., 2009).

Índice de Perfil do Doador Renal (KDPI)

A alocação de rins de doadores falecidos tornou-se mais complexa devido ao crescente espectro de idade e comorbidades de doadores e receptores. Vários sistemas de pontuação foram propostos para avaliar a qualidade dos doadores falecidos de rins, com

base em parâmetros clínicos, anatomopatológicos, ou combinados para prever o risco de falência do enxerto renal. No entanto, além da forma dicotômica entre doadores padrão e DCE, nenhum dos outros tem sido utilizado na prática clínica, devido a inúmeros motivos, que vão desde a falta de validação robusta, até os desafios técnicos associados à avaliação de biópsias de doadores (Lee e cols., 2015).

O Comitê de Transplantes de Rim da United Network Organ Sharing (UNOS) aprovou recentemente uma nova política de alocação que se baseia em um índice de risco do doador renal (KDRI) e que represente o risco relativo de falência pós-transplante do enxerto de um doador falecido em comparações com a média dos doadores do ano anterior. O KDPI é um escore numérico adicional, que resulta da classificação do KDRI do 1º ao 100º percentil, com referência a uma determinada coorte de doadores da OPTN (Gandolfini e cols., 2014).

O KDPI é derivado de 10 fatores do doador: idade, altura, peso, etnia, história de diabetes ou de HAS, causa da morte, creatinina sérica, presença ou não de hepatite C e estado circulatório do doador após a morte (Liapis e cols., 2017).

O KDRI foi estabelecido em 69.440 adultos, receptores ABO compatíveis, transplantados com rim único de doador falecido nos EUA entre 1995 e 2005, por um modelo de regressão de risco proporcional de Cox multivariado, que avaliou os dados do doador com a evolução do enxerto (Lee e cols., 2015). Os 10 fatores diferentes são os indicativos da qualidade dos rins do doador e da massa de néfrons. A idade tem o maior impacto no KDRI, e ainda mais, quando a idade é > 50 anos. Cada ano adicional foi associado a um risco adicional significativo de 1% de falha no enxerto. O KDRI também aumenta quando o doador tem menos de 18 anos. O KDRI aumenta em casos de doadores afro-americanos, presença de diabetes e hipertensão, sorologia positiva para HCV, doação após morte circulatória e AVC como causa da morte. Fatores como o tabagismo e o gênero do doador foram examinados, mas não foram estatisticamente significativos em sua associação com perda de enxerto. (Lee cols., 2015)

Em adição, vários fatores relativos ao receptor e / ou procedimento do transplante (tempo de isquemia fria, grau de incompatibilidade de HLA, rim único versus duplo versus “en-bloc”) também podem ser usados para calcular um KDRI “completo” (Rao e cols., 2009). Uma vez que esses fatores geralmente não são conhecidos no momento em que as ofertas são feitas, o KDRI somente do doador é a versão que foi implementada (Massie e cols., 2011). Até recentemente, o doador de referência (KDRI = 1,00) foi definido como

um homem não-afro-americano de 40 anos de idade, altura 1,70 m, peso 80 kg, com uma creatinina sérica de 1,0 mg / dL, sem diabetes, hipertensão ou AVC como causa da morte, que é HCV negativo e com morte encefálica. Um KDRI de 1 é o do doador mediano (50º percentil) do ano civil anterior. Em resumo, o KDRI é uma estimativa do risco relativo de falência do enxerto de rim pós-transplante de um doador falecido em particular em comparação com o doador mediano (Lee e cols., 2015).

O KDRI geralmente varia de 0,5 a 3,5: valores mais elevados estão associados a uma menor expectativa de sobrevida do enxerto e vice-versa (Rao e cols., 2009). Com base neste KDRI, o KDPI foi determinado: um mapa numérico para expressar a qualidade do rim do doador em relação a outros rins. Por exemplo, um doador com um KDPI de 90% tem um KDRI superior a 90% dos doadores na população de referência escolhida. Os valores mais baixos do KDPI estão associados a maior qualidade do doador e vice-versa (Lee e cols., 2015).

Os dados dos doadores necessários para calcular o KDRI estão disponíveis na maioria das organizações europeias de captação de órgãos, como a Eurotransplant, no momento da oferta do doador. A calculadora KDRI / KDPI é acessível gratuitamente na web (http://optn.transplant.hrsa.gov), permitindo o seu cálculo para cada oferta de doador (Figura 1).

O papel da biópsia na avaliação do enxerto renal

Apesar da demanda por doadores de rins exceder em muito o número de órgãos disponíveis, a taxa de descarte de órgãos permanece acima dos 40%. A biópsia do doador, também chamada de biópsia pré-implante, é utilizada na maioria dos centros transplantadores em conjunto com os dados clínicos para decisão de aceitar ou não os órgãos oferecidos (Liapis e cols., 2017). Vários esquemas de análises destas biópsias, bem como escores histopatológicos foram propostos. Nenhum deles ainda é consistentemente preditor do prognóstico pós-transplante. Em uma recente revisão sistemática, foram identificados 15 sistemas de escore semiquantitativos propostos. A percentagem de esclerose glomerular global foi o critério mais frequentemente examinado e falhou em predizer a falência do enxerto em 7 de 14 estudos. Os resultados são todos heterogêneos e frequentemente os autores não concluem quais critérios histopatológicos se correlacionam com evolução pós-transplante (Wang e cols., 2015).

Os tipos mais comuns de biópsias pré-implante são a biópsia em cunha, realizada retirando-se um pequeno fragmento superficial do córtex renal de forma aleatória pelo cirurgião e a biópsia por agulha. Biópsias em cunha têm a vantagem de obter uma maior amostra tecidual com menor chance de complicações e de lesão do órgão, visto que são feitas do córtex superficial. Entretanto, as amostras dessa localização podem apresentar um viés de distribuição do processo de senescência, visto que a maioria dos glomérulos esclerosados encontram-se em região subcapsular (Muruve e cols., 2000; Kanzaki e cols., 2013). A prevalência da senescência glomerular é maior abaixo da cápsula do rim comparado ao restante do córtex. Desta forma, a biópsia em cunha pode mostrar uma taxa maior de glomeruloesclerose, que não necessariamente é representativa da verdadeira histologia do rim. A biópsia por agulha tem a vantagem de amostrar córtex superficial e profundo, porém é limitada por constituir-se de amostra pequena de tecido, além de maior risco de sangramento (Muruve e cols., 2000; Kanzaki e cols., 2013). Um estudo avaliou o quanto as biópsias de rins cadavéricos obtidas de órgãos recusados para transplante representam a taxa de glomeruloesclerose total do rim. Foram estudados 9 rins obtidos de 5 doadores, sete deles descartados devido à biópsia desfavorável e dois devido alterações anatômicas. A percentagem de glomerulosclerose encontrada nas biópsias em cunha no momento da captação do órgão foi comparada com a taxa de glomeruloesclerose vista em secções de tecido cortical superficial e profundo obtidas do mesmo órgão. O estudo mostrou que as biópsias em cunha tendem a exagerar o grau de glomeruloesclerose de um rim particular, quando comparado com os cortes de outras áreas corticais. Esse estudo também mostra que a glomeruloesclerose não é um processo uniforme: vários graus de glomeruloesclerose podem ser vistos em diferentes partes do rim. Em uma única amostra, foi identificada a variação acima de 6%. Comparando a média de glomeruloesclerose de cortes da cortical do rim com a média do mesmo número de cortes de áreas subcapsulares do mesmo o rim, foi observado que a maior parte da glomerulosclerose nesses rins é concentrada em regiões subcapsulares. A glomeruloesclerose subcapsular variou de 8 a 31% com média de 17% enquanto em cortes de outras regiões corticais variou de 3 a 15% com uma média de 7% ($p< 0.001$) (Muruve e cols., 2000).

Um terceiro método publicado por um grupo em Viena, na Áustria, e citado nas recomendações germânicas para biópsia pré-implante de doador de rim é a utilização de biópsia com *punch* de pele de 3 milímetros (Pisarski e cols., 2015). O resultado dessa técnica não tem sido ainda validado em outras instituições, mas é recomendada pelo grupo

germânico baseado em experiências pessoais ainda não publicadas. Segundo eles, a biópsia é adequada para tecidos corticais de forma a ter boa representatividade de glomérulos e artérias com o mínimo de trauma ao rim do doador. Segundo as recomendações do Consenso Banff Working Group (Liapis e cols., 2017) uma ampla biópsia em cunha com uma boa amostragem cortical é mais provável de ter um número significativo de glomérulos do que uma biópsia por agulha ou biópsia por punch, mostrando-se superior a estas duas últimas técnicas. O consenso também documentou que as biópsias em cunha são frequentemente subcapsulares e não tem profundidade suficiente para amostragem de vasos. Um estudo documentou qual deve ser o tamanho da amostra, baseado no número de glomérulos que contém, capaz de determinar a habilidade dessas biópsias em predizer a evolução do transplante. Esses investigadores concluíram que pelo menos 25 glomérulos devem estar presentes na biópsia para ela ser considerada adequada (Wang e cols., 1998). Por outro lado, Lopes e cols. (2005) advoga o número mínimo de 10 glomérulos para a amostra de biópsia renal pré-implante ser considerada adequada.

Outro aspecto da análise da biópsia pré-implante que deve ser levado em consideração é o método de processamento. A maior parte dos centros de transplantes utiliza o método rápido de congelação para avaliação do dano relacionado ao doador. São necessários estudos sistemáticos para avaliar o grau de diferença de interpretação da biópsia fixada em parafina e da biópsia submetida a processamento rápido de congelação, embora seja sabido que a técnica de fixação em parafina obtém cortes histológicos de qualidade superior. A necessidade de um técnico de histopatologia disponível, bem como o tempo necessário de fixação e processamento do material dificulta a utilização da técnica em parafina. Goumenos e cols. (2010) estudaram 74 biópsias renais de doadores submetidas a processamento rápido de congelação e posterior fixação em parafina e compararam os resultados das duas técnicas. Embora glomeruloesclerose e arteriosclerose tenham sido subestimadas no material de congelação, enquanto a necrose tubular aguda e a fibrose intersticial foram superestimadas, as diferenças não foram estatisticamente significativas. Alterações artefatuais do tecido congelado podem ocasionar edema intersticial levando à falsa interpretação de fibrose, bem como alteração em células epiteliais tubulares serem erroneamente interpretadas como necrose tubular aguda. Liapis e cols. (2017) avaliando a concordância interobservador comparando biópsia por agulha congelada versus biópsia por agulha fixada em parafina encontrou uma excelente correlação apenas no número de glomérulos no material congelado e pouca correlação para

os demais parâmetros. Já no material de biópsia por agulha fixado em parafina observou-se uma excelente correlação entre o número de glomérulos e o número de glomérulos globalmente esclerosados e uma boa correlação entre a fibrose intimal arterial. Os outros compartimentos histológicos tiveram uma correlação fraca, incluindo a fibrose intersticial e atrofia tubular. A comparação de biópsias em cunha congeladas com cortes correspondentes do material fixado em parafina mostrou uma reprodutibilidade comparável. A arteriolosclerose hialina foi a única variável que mostrou uma discrepância significativa entre as duas preparações; no material congelado a avaliação de arterioloesclerose hialina mostrou uma pobre correlação comparado ao material fixado em parafina. A lesão tubular aguda mostrou uma fraca correlação independente da técnica de preparação do tecido.

O estudo de Banff (Liapis e cols., 2017) mostrou um grau de superioridade de biópsias em cunha congeladas, quando comparadas a biópsias por agulha. Uma das hipóteses destacada no artigo pode ser relacionada à falta de padronização das biópsias por agulha. Diferentes espessuras de agulha levam a diferentes graus e tamanhos de amostras. Isto não acontece nas amostras em cunha, que são padronizadas.

Outro fator menos considerado na avaliação da biópsia renal do doador é o nível de experiência do patologista que está fazendo a leitura da biópsia. Em vários estudos que documentam o valor da biópsia em predizer a função do enxerto, as biópsias são avaliadas e graduadas por patologistas renais experientes em transplante. Entretanto, na prática diária em vários centros, essas biópsias são lidas por patologistas generalistas, com pouca ou nenhuma especialização em patologia renal (Hass, 2017). Azancot e cols. (2014) questionaram diretamente o quanto a experiência do patologista e o seu treino pode influenciar na reprodutibilidade do escore histopatológico das biópsias de 122 doadores de rins cadavéricos. Os resultados da leitura da biópsia pelos patologistas generalistas foram comparados com o mesmo material avaliado por patologistas renais treinados. Os autores encontraram que os patologistas generalistas tendem a superestimar a quantidade de dano crônico nas biópsias. Esses patologistas graduaram 39 biópsias como tendo alterações crônicas avançadas e 10 delas, como sendo inadequadas para transplantes, comparadas com 25 e 8 biópsias, respectivamente, graduadas por patologista renais. Desta forma, baseado na análise de patologista generalista, mais rins de doadores são descartados e mais receptores de centros que fazem transplante duplo recebem dois rins ao invés de um só. Outro dado destes mesmos autores é que o escore de dano crônico determinado por

patologistas renais foi associado de forma independente à taxa de filtração glomerular em 12 meses após o transplante em uma análise multivariada. Já os escores de dano crônico determinados por patologista generalista não foram significativamente associados com a taxa de filtração glomerular em 12 meses pós-transplante. Os autores sugerem treinamento dos patologistas encarregados da interpretação da biópsia de doadores. Outra alternativa é a patologia digital. Liapis e cols. (2017) documentaram que slides digitais são equivalentes a lâminas histológicas na interpretação das biópsias renais de doadores, incluindo o material congelado. No entanto, essa prática é inviável financeiramente em grande parte dos centros devido aos custos do scanner digital (Hass, 2017).

A biópsia renal pré-transplante e os estudos de correlação com a função e sobrevida do enxerto

O valor dos achados da biópsia do doador é muito discutido como um preditor independente da qualidade do doador além dos parâmetros clínicos. Em 1995, o uso de biópsias de rotina pré-transplante foi defendido para doadores mais velhos (> 50 anos) e aqueles com AVCs não traumáticos. Em uma análise retrospectiva de 65 biópsias pré-tranplante, uma porcentagem de mais de 20% de glomeruloesclerose foi associada a uma incidência aumentada de retardo da função de enxerto e evolução desfavorável dos rins transplantados (Gaber e cols., 1995). Esses dados foram reexaminados por Edwards e cols. (2004) que estabeleceram, em uma coorte de 3444 rins de doadores falecidos, que a depuração da creatinina do doador tem boa correlação com a sobrevida e a função do enxerto em 1 ano, mas a porcentagem de glomerulosclerose em biópsias renais do doador não apresenta correlação com estas variáveis. Na mesma linha, um estudo prospectivo de 200 doadores que foram submetidos a uma biópsia em cunha descobriu que a proporção de glomerulosclerose correlacionou-se com a função do enxerto na análise de regressão simples, mas não quando a idade do doador foi levada em consideração (Pokorna e cols., 2000). Sung e cols. (2008) analisaram 12.536 rins de DCE, 75% dos quais foram biopsiados. Embora não existisse associação entre a porcentagem de glomeruloesclerose nos rins de DCE e a evolução do enxerto, as taxas de descarte aumentaram gradualmente à medida que a proporção de glomerulosclerose aumentou acima de 10%. Os autores sugeriram, portanto, que na ausência de grandes estudos, a porcentagem de glomeruloesclerose por si só não deve ser usada como o único critério para descartar os

rins doados falecidos. Karpinski e cols. (1999) estudaram biópsias pré-transplante de 34 doadores. A análise histopatológica renal do doador foi graduada em 0-3 (nenhum à doença acentuada) em quatro áreas: glomerulosclerose, fibrose intersticial, atrofia tubular e doença vascular. Este resultado foi usado mais tarde pelo grupo Remuzzi (Remuzzi e cols., 2006). Um escore de 3/3 de arterioesclerose do doador foi associado a uma incidência de 100% de retardo na função do enxerto e a uma pior TFG em 1 ano. Na mesma linha, Bosmans e cols. (2000) relataram que, entre os 50 receptores adultos consecutivos de um aloenxerto cadavérico, o espessamento fibroso da íntima na implantação foi o principal determinante do desfecho funcional e morfológico em 1,5 anos. Mais recentemente, o impacto da arterioesclerose moderada e / ou arteriolosclerose no doador foi um preditor significativo da evolução do enxerto em DCP e DCE em uma série de 597 receptores de transplante renal (Kayler e cols., 2008). Em uma revisão sistemática, Wang e cols. (2015) avaliaram 47 artigos associando biopsia renal pré-implante e predição da evolução do enxerto. De 18 estudos examinando associação de glomeruloesclerose e evolução do enxerto, 14 avaliaram falência do enxerto, dos quais 7 documentaram associação entre glomeruloesclerose e falência do enxerto e 7 não encontraram associação. Sung e cols. (2008) não encontraram GS como um fator de risco independente para falência do enxerto em doadores com criterios expandidos. Da mesma forma, Edwards e cols. (2008) não conseguiram documentar que GS> 20% estava associada com falência do enxerto em 1 ano. No entanto, estudos de Bajwa e cols. (2007) e Cicciarelli e cols. (2005) usando dados da UNOS relataram que GS > 5% e > 10%, respectivamente, estava associada à falência do enxerto. Todos os estudos de único centro relataram associações entre diferentes limiares de GS e falência do enxerto (Lin NC e cols., 2010; Arias e cols., 2007), mas vários outros estudos não (Cockfield e cols., 2010; Kayler e cols., 2008; Pokorna e cols., 2000; Carrol e cols., 2008; Lu AD e cols., 2000). Oito estudos investigaram a associação entre GS e função do enxerto, com quatro relatos de que GS representava uma pior função de enxerto. Escofet e cols. (2003) observaram que cada aumento de 1% na GS foi associado com 0,8 mL/min de redução da taxa de filtração glomerular em 4 anos, enquanto Randhawa e cols. (2000) mostraram que a razão de chance para um eTGF <50 mL/min em 1 ano pós-transplante foi de 2,3 para cada 10% de aumento de GS. No entanto, Koppelstaetter e cols. (2008); Pokorna e cols. (2000) e Arias e cols. (2007), não conseguiram encontrar GS independentemente associada à função de enxerto aos 1, 2 ou 3 anos, respectivamente.

Cinco estudos relataram associação entre lesão vascular e perda do enxerto (Arias e cols., 2007; Kayer e cols., 2008; Wang e cols., 1998; Taub e cols., 1994), enquanto três não encontraram essa associação (Oda e cols., 1999; Szanya e cols., 1997; Minakawa e cols., 1996).

Um grande estudo, ajustado para outros fatores de risco, demonstrou que arterioesclerose (AS) (mas não hialinose arteriolar-AH) foi associada de forma independente com TFG aos 6 meses (Cockfield e cols., 2010). Outros três estudos também encontraram associação de AS e a TFG (Lu Ad e cols., 2000; Oda e cols., 1999; Sulikowski e cols., 2010). No entando, Arias e cols. (2007); Koppelstaetter e cols. (2008); Taub e cols. (1994); Minakawa e cols. (1996), não encontraram associação com AS ou AH e função de enxerto.

O dano tubulointersticial foi mais frequentemente descrito como fibrose intersticial (IF), atrofia tubular (TA) e / ou necrose tubular aguda (NTA). Arias e cols. (2007), Cockfield e cols. (2010) e Koppelstaetter e cols. (2008) não encontraram associação entre dano tubulointersticial e a função do enxerto em 6 meses, 1 ano ou 3 anos. Kuypers e cols. (1999) mostraram que a função de enxerto em 3 meses estava relacionada à presença de NTA no doador, enquanto Oda e cols. (1999) mostraram que a função de enxerto em 40 dias era semelhante entre grupos com e sem NTA no doador. Hall e cols. (2014), em um estudo multicêntrico com 651 biópsias de doadores pré-transplante, não encontraram associação de NTA e falência do enxerto.

Sistemas de escores histopatológicos

Foram propostos pelo menos 15 sistemas de pontuação semi-quantitativos (quadro 1). Os elementos mais comuns nestes escores são GS, AH, AS, IF e TA. A presença de "glomerulopatia", expansão da matriz mesangial (MM), trombos intraglomerulares, inflamação intersticial e NTA foram incluídos em alguns (De Vusser e cols., 2013; Cosyns e cols., 1998).

De Vusser e cols. (2013); Navarro e cols. (2011) e Hofer e cols. (2014) relataram associação com falância do enxerto, enquanto Re e cols. (2006) e Carta e cols. (2013) não encontraram associação com GF.

Uma série de estudos examinou a relação entre os escores histológicos do doador e a função renal em diferentes momentos após o transplante com resultados controversos.

Lopes e cols. (2005) e Ibernon e cols. (2007) encontraram associação entre pontuação histológica e a TFG em 3 meses. Ugarte e cols. (2005); Anglichean e cols. (2008) e Azancot e cols. (2014) conseguiram encontrar uma associação com a TFG em 1 ano pós-transplante. Kahu e cols. (2011), usando o escore CADI, e Hofer e cols. (2014), usando o escore CLS, demonstraram que a TFG em 3 e 5 anos, respectivamente, era menor em pacientes com pontuação mais altas (não ajustadas). No entanto, Cosyns e cols. (1998); Re e cols. (2006) e Carta e cols. (2013) não encontraram associação entre os escores histológicos e a função do enxerto.

O achado mais destacado destes estudos é a ausência de associação consistente entre os achados da biópsia do doador e os resultados pós-transplante. Talvez, isso decorra do grande grau de variabilidade na qualidade dos estudos e na análise das biópsias, bem como os métodos estatísticos utilizados. A variabilidade nas técnicas de coleta das biópsias e o processamento das amostras também limitam as informações que podem ser obtidas com esses estudos.

As limitações de estudos existentes envolvem consistência nas ferramentas utilizadas na avaliação histológica e experiência em interpretação patológica. Embora o esquema de classificação de Banff tenha sido projetado para fornecer alguma consistência nos escores de classificação, não existe uma ferramenta uniforme e abrangente para fins específicos de definição de qualidade histológica em rins de doadores. Na prática clínica, GS é muitas vezes o único achado consistentemente relatado, e outras lesões, como vasculopatia, alterações tubulares e intersticiais são relatadas com pouca freqüência (Wang e cols., 2015). Uma grande limitação nestes estudos é que não são feitas correlações com os desfechos para os rins que foram biopsiados, mas não transplantados e, portanto, é impossível saber como os rins não transplantados teriam funcionado. No entanto, Kasiske e cols. (2014) examinaram os resultados dos rins que foram biopsiados e transplantados, mas que tinham um rim contralateral não transplantado devido aos achados da biópsia. Como a sobrevivência do enxerto de 1 ano foi de 80% para os rins transplantados, pode-se argumentar que, uma vez que muitos pacientes em lista de espera provavelmente aceitam um rim com uma taxa de sobrevivência de enxerto de 80% em 1 ano, alguns órgãos potencialmente adequados não são utilizados. A questão então que fica é se as biópsias pré-implante, quando usadas rotineiramente em grande escala, contribuem para o descarte de órgãos os quais de outra forma seriam considerados adequados (Wang e cols., 2015).

Dada a atual falta de evidência de que as biópsias pré-implante possam prever de forma confiável os resultados pós-transplante, pode-se questionar se estas biópsias devem ser utilizadas, como atualmente são, na determinação da adequação dos rins para o transplante. Esta questão foi debatida na Europa, onde as biópsias pré-implante são usadas com muito menos freqüência do que nos Estados Unidos (Hopfer e cols., 2013; Cecka e cols., 2006).

Enquanto as biópsias de rim de doadores falecidos são rotineiramente realizadas nos Estados Unidos para facilitar a decisão de alocação de órgãos, a evidência de associação com resultados clínicos importantes é fraca. Existe grande variabilidade nas conclusões de estudos existentes, a qual é pelo menos parcialmente atribuível à qualidade dos próprios estudos.

Embora seja claro que os rins dos doadores com patologia avançada não são adequados para o transplante, os dados existentes não permitem a identificação rigorosa de pontos de cortes claros que levam ao descarte de órgãos apenas em bases anatômicas. A interpretação dos achados da biópsia do doador falecido é melhor realizada em conjunto com os parâmetros clínicos.

O transplante renal duplo e o papel dos critérios histopatológicos

O programa de transplante renal duplo foi desenvolvido principalmente como um método para estender o uso de enxertos renais de doadores idosos com critérios expandidos, que de outra forma seriam desprezados. O paralelo aumento na utilização de rins únicos provenientes de doadores idosos em todos os programas de transplantes deu origem à discussão do quanto o implante de dois rins é melhor que um único órgão limítrofe na evolução e prognóstico do enxerto (Sola e cols., 2002). Teoricamente, uma massa funcional maior proporcionada pelo transplante de dois rins subotimos no mesmo receptor poderia oferecer uma taxa de filtração maior do que àquela oferecida por um único rim limítrofe. Esta possibilidade está documentada por vários estudos que compararam transplantes únicos e duplos de rins de doadores com critérios expandidos (Lu e cols., 1999; Lu e cols., 2000; Sola e cols., 2002). Dietl e cols. (2000) estudaram 26 pacientes com transplante renal duplo e 10 pacientes com transplante renal único de doadores com mais de 65 anos de idade. A sobrevida do paciente e do enxerto em 1 ano foi semelhante, porém, a creatinina sérica após 1 ano foi significativamente menor nos

pacientes que receberam 2 rins. Evoluções favoráveis com a utilização de dois rins de doadores com critérios expandidos estão bem documentadas no banco de dados da UNOS (Alfrey e cols., 2001) e no estudo de Remuzzi (Remuzzi e cols., 2006) .

Apesar de dados convincentes sobre o benefício do transplante renal duplo de doadores com critérios expandidos, atualmente não há protocolos bem estabelecidos para determinar que órgãos serão transplantados isoladamente e quando é mais adequado utilizar o transplante duplo. Alguns autores sugerem um grau de glomeruloesclerose entre 15 e 50% e depuração da creatinina entre 50 e 90 ml/minuto como critérios para exclusão de enxerto único. Transplante renal duplo tem sido indicado quando a idade do doador for maior que 75 anos, ou quando o doador possui entre 60 e 74 anos e tem uma taxa maior de 15% de glomeruloesclerose (Andres e cols., 2000). Embora protocolos validados para indicar rins limítrofes tanto para transplante único como duplo, ou para desprezá-los, não estão disponíveis, Remuzzi (Perico e cols., 2003) propõe um algoritmo baseado em resultados de estudos prospectivos, caso-controle, utilizando rins de adultos com critérios expandidos, únicos versos duplos, os quais foram selecionados a partir de escores histopatológicos de dano renal crônico. Doadores elegidos para transplante renal único ou duplo são identificados por um ou mais dos seguintes critérios: idade acima de 60 anos, história de diabetes ou hipertensão, proteinúria. Os rins são considerados adequados somente se não houver anormalidades vasculares macroscópicas, o que pode aumentar significativamente o risco de complicações cirúrgicas. Uma biópsia realizada nos dois rins determinará o grau de dano tecidual, de acordo com o escore proposto. Biópsias são consideradas representativas se contém pelo menos 25 glomérulos em cada rim. O número de glomérulos em esclerose global é expresso em uma percentagem. As lesões vasculares são graduadas pelas artérias mais cronicamente comprometidas. O grau final varia de 0 a um total de 12 pontos. As biópsias com escore leve apresentam pontuação entre 0 e 3. Biópsias graduadas como moderadas recebem entre 4 e 6 pontos. Somente rins com pontuação entre 4 e 6 são selecionados para transplante duplo. Biópsias com pontuação 3 ou inferior são consideradas adequadas para transplante único. Biópsias com escore 7 ou maior não são aceitas para transplante (Perico e cols., 2003). Um estudo recente utilizando estes critérios mostrou que a sobrevida dos enxertos renais provenientes de doadores com mais de 60 anos, alocados, tanto para transplante único, como duplo com base nos achados da biópsia pré-transplante, foi similar à sobrevida de enxertos únicos provenientes de doadores jovens. A sobrevida também foi maior que em transplantes com enxertos únicos

de doadores com mais de 60 anos, quando os critérios de seleção e alocação foram somente clínicos. (Remuzzi e cols., 2006).

D'Arcy e cols. (2009) analisaram, de 2001 a 2008, a evolução e as complicações aos 3 e 36 meses de 24 pacientes submetidos a transplante renal duplo e compararam os resultados com um grupo controle de 44 pacientes pareados com a idade do receptor, porém submetidos a transplante renal único, baseado na histopatologia. Uma biópsia em cunha do parênquima renal foi obtida e realizado exame transoperatório de congelação. No grupo de transplante duplo, comparado ao grupo de transplante único, a sobrevida dos pacientes em 3 meses foi de 92% versus 100% p=0,05) e em 36 meses foi 88% versus 93% (p=0,41). Uma função renal significativamente melhor em termos de creatinina sérica foi notada no grupo de transplante duplo após 1 ano. Os autores concluem que, apesar do número pequeno de casos, o uso de órgãos que de outra maneira seriam descartados é seguro e eficaz.

Bunnpradist e cols. (2003) revisaram dados da UNOS comparando 403 transplantes renais duplos com 11033 transplantes únicos. Eles notaram resultados semelhantes entre os dois grupos em pacientes com mais de 55 anos. Entretanto, o prognóstico do enxerto foi inferior no grupo de transplante duplo, com uma função 7% pior em 1 ano e 15% pior em 3 anos, além de uma taxa maior de disfunção inicial e trombose do enxerto. Em 2008 foram publicados os resultados de 80 transplantes renais duplos provenientes de 3 Centros (Bertelli e cols., 2008). Todos os doadores tinham critérios expandidos e foram alocados de acordo com critérios histopatológicos de Remuzzi. Disfunção inicial do enxerto foi documentada em 37,5% dos casos. A sobrevida do paciente e do enxerto em 3 meses foi de 100% e 95% e em 36 meses de 97% e 93%, respectivamente.

Em estudo prévio realizado na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, incluindo 110 biópsias renais de doadores vivos e falecidos, foi mostrado que o grau de esclerose glomerular e arterioesclerose bem como a presença de rejeição e retardo na função do enxerto foram fatores de risco independentes para pior função renal em 1 ano após o transplante (Pêgas e cols., 2014). A necessidade de avaliarmos os resultados dos desfechos dos transplantes renais no longo prazo com a utilização da biópsia pré-implante como uma ferramenta auxiliar de decisão, em uma maior amostra de rins de doadores falecidos padrão e com doadores com critérios expandidos, motivou a realização desse estudo.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdi R, Slakey D, Kittur D, Burdick J, Racusen L: Baseline glomerular size as a predictor of function in human renal transplantation. Transplantation 1998; 66: 329

Ahouna GM, Adnani MS, Kremer GD, et al: Reversal of diabetic nephropathy in human cadaveric kidneys after transplantation into non-diabetic recipients. Lancet 1983; 1274-1276

Alexander JW, Bennett ZE, Breen TJ: Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. Transplantation 1994; 57: 871

Alexander JW, Zola JC: Expanded the donor pool: use of marginal donors for solid organ transplantation. Clin Transplant 1996; 10: 1-19

Alfrey EJ, Lu AD, Carter JT, et al: The dual kidney transplant registry. Transplant Proc 2001; 33: 1099-1100

Andreas A, Morales JM, Herrero JC, et al: Double versus single renal allografts from aged donors. Transplantation 2000; 69:2060

Andres A, Morales JM, Herrero JC, et al: Double versus single renal allografts from aged donors. Transplantation 2000; 69:2060-2066

Anglicheau D, Loupy A, Lefaucher C, et al: A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors. Am J Transplant 2008; 8: 2325-2334.

Arias LF, Blanco J, Sanches-Fructuoso A, Prats D, Duque E, Saiz-Pardo M, e col: Histologic assessment of donor kidneys and graft outcome: multivariate analysis. Transpl Proc 2007; 39(5): 1368-70

Azancot MA, Moresco F, Salcedo M, et al: The reproducibility and predictive value on outcome of renal biopsies from expanded criteria donors. Kidney Int 2014; 85: 1161-1168

Bajwa M, Cho YW, Pham PT, et al: Donor biopsy and kidney transplant outcomes: an analysis using the organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) Database. Transplantation 2007; 84:1399

Basar H, Soran A, Shapiro R, et al: Renal transplantation in recipients over the age of 60. The impact of donor age. Transplantation 1999; 67: 1191-1193

Bernart JL, D'Alessandro AM, Port FK, Bleck TP, Heard SO, Medina J: Report of a National Conference on Donation after cardiac death. Am J Transplant 2006; 6: 281-291

Bertelli R, Nardo B, Capocasale E: Multicenter study on double kidney transplantation. Transplant Proc 2008; 40:1869-1870

Bodingbauer M, Pakrah B, Steininger R: The advantage of allocation kidneys from old cadaveric donors to old recipient: a single-center experience. Clin Transplant 2006; 20:471-475.

Bosmans JL, Woestenburg AT, Helbert MJ, et al: Impact of donor-related vascular alterations in implantation biopsies on morphologic and functional outcome of cadaveric renal allografts. Transplant Proc 2000; 32: 379

Bunnapradist S, Gritsch HA, Peng A: Dual kidneys from marginal adult donors as a source for cadaveric renal transplantation in the United States. J Am Soc nephrol 2003; 14:1031-1036

Cantarovich D, Giral-Classe M, Le Sant JM et al: Renal transplantation from cadaver donors over 60 years old. Clin Transplant 1999; 8:237-242

Carrel A. La technique operatoire des anastomoses vasculaires et al transplanatation des visceres. Lyon med 1902; 98:859

Carta P, Zanazzi M, Caroti L et al: Impact of the pre-transplant histological score on 3-year graft outcomes of kidneys from marginal donors: a single-centre study. Nephrol Dial Transplant 2013; 28:2637-2644.

Carter JT, Lee CM, Weinstein RJ, et al: Evaluation of the older cadaveric kidney donors: the impact of donor hypertension and creatinine clearance on graft performance and survival. Transplantation 2000; 70:765-771

Carver BS, Zibari GB, Venable DD, Eastham JA: Renal cell carcinoma detected in a cadaveric donor after orthotopic liver and contralateral renal transplantation in two recipients: four-year follow-up. Transplantation 2001; 71:1348

Cecka JM. The OPTN/UNOS Renal transplant registry 2003. Clin Transplant 2003; 17:1

Cecka JM, Cohen B, Rosendale J, Smith M: Could more effective use of kidneys recovered from older deceased donors result in more kidney transplant for old patients? Transplantation 2006; 81:966-970.

Chinen J, Buckley RH: Transplantation immunology: solid organ and bone marrow. J Allergy Clin Immunol 2010; 125 (2):324-335

Cicciarelli J, Cho Y, Mateo R, El-Shahawy M, Iwaki Y, Selby R. Renal biopsy donor group: The influence of glomerulosclerosis on transplant outcomes. Transplant Proc 2005; 37: 712-713

Cockfield SM, Moore RB, Todd G, Solez K, Gourishankar S: The prognostic utility of deceased donor implantation biopsy in determining function and graft survival after kidney transplantation. Transplantation 2010; 89:559-566.

Cofan F, Oppenheimer F, Campistol JM et al: Advanced age donors in the evolution of renal transplanatation. Transplant Proc. 1995; 28: 2248-2249

Cohen B, Smits JM, Haase B: Expanding the donor pool to increase renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2005; 20:34-41

Cosyns JP, Malaise J, Hanique G, et al: Lesions in donor kidneys: nature, incidence, and influence on graft function. Transplant Int 1998; 11: 22

D'Arcy FT, O'Connor KM, Shields W, Zimmerman JA, Mohan P, Eng M e cols.: Dual kidney transplantation with organs from extended criteria cadaveric donors. The Journal of Urology 2009; 182:1477-1481

Dahmane D, Audard V, Hiesse C: Retrospective follow-up of transplantation of kidneys from "marginal" donors. Kidney int 2006; 69:546-552

DANOVITCH, G. M. **Handbook of Kidney Transplantation**. 4.ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, 2005. p. 1-43;

De Fijter JW, Mallat MJK, Doxiadis IIN, et al: Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donors kidneys. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 1538-1546

De Vusser K, Lerut E, Kuypers D, et al: The predictive value of kidney allograft baseline biopsies for long-term graft survival. J Am Soc Nephrol 2013; 24:1913-1923

Dietl KH, Wolters H, Marschall B, et al: Cadaveric "two-in-one" kidney transplantation from marginal donors: experience of 26 cases after 3 years. Transplantation 2000; 70: 790-794.

Druml W. The beginning of organ transplantation: Emerich Ullmann (1861-1937). Wien Klin Wodrenschr 2002; 114:128

Edwards EB, Posner MP, Maluf DG, Kauffman HM. Reasons for non-use of recovered kidneys: The effect of donor glomerulosclerosis and creatinine clearance on graft survival. Transplantation 2004; 77: 1411-1415

Escofet X, Osman H, Griffiths DFR, et al: The presence of glomeruloesclerosis at time zero has a significant; impact on function after cadaveric renal transplantation. Transplantation 2003; 75: 344-346

Evans RW, Kitzmann DJ. An economic analysis of kidney transplantation. Surg Clin North Am. 1998; 78:149

Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, Amiri MH, Vera SR, Gaber AO: Glomeruloesclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal Allografts. Transplantation 1995; 60:334

Gandolfini I, Buzio C, Zanelli P, Palmisano A, Cremaschi E, Vaglio A et al: The kidney donor profile índex (KDPI) of marginal donors allocated by standardized pre-transplant donor biopsy assessment: distribuition and association with graft outcomes. Am J Transplant 2014; 14(11): 2515-2525.

Goumenos DS, Kalliakmani P, Tsamandas AC, Maroulis I, Savidaki E, Fokaefs E et al: The prognostic value of frozen section preimplantation graft biopsy in the outcome of renal transplantation. Renal Fail 2010; 32(4): 434-9

Hall IE, Reese PP, Weng FL et al: Preimplant histologic acute tubular necrosis and allograft outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9:573-582.

Hamilton DN. Kidney transplantation: a history. In: Moris PJ, ed. Kidney transplantation: principles and practice. Philadephia: WB Sauaders, 1994:1

Hass M: Donor kidney biopsies: pathology matters, and so does the pathologist. Kidney International 2014; 85:1016-1019

Hefty TR, Cotterell LW, Fraser SC, Goodnight SH, Hatch TR: Disseminated intravascular coagulation in cadaveric organ donors. Incidence and effect on renal transplantation. Transplantation 1993; 55: 442

Held PJ, Kahan BD, Hunsicker LG, et al: The impact of HLA mismatches on the Survival of first cadaveric kidney transplants. N Eng J Med 1994; 331: 765-770

Hopfer H, Kemeny E: Assessment of donor biospies. Curr Opin Organ Transplant 2013; 18: 306-312.

Hofer J, Regele H, Bohmig GA, et al: Pre-implant biospy predicts outcome of single-kidney transplantation independent of clinical donor variables. Transplantation 2014; 97: 426-432

HRICIK, DE; SEDOR, JR; GANZ, MB. **Segredos em nefrologia**. Porto Alegre: Artmed, 2002. p. 220-230.

Jacobbi LM, McBride VA, Etheredge EE, et al: The risks, benefits, and costs of expanding donor criteria. Transplantation 1995; 60: 1491

JANNETTE, J.Charles. et al. **Heptinstall´s Pathology of the Kidney**. 7.ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, 2007, v.2. p. 1349-1358.

Jerius JT, Trylor RJ, Murillo D, Leone JP: Double renal transplant from marginal donors: 2 year results. J Urol 2000; 163: 423

Johnston O, O'Kelly P, Spencer S: The impact of donor spontaneous intracranial haemorrhage vs. other donors on long-term renal graft and patient survival. Clin Transplant 2006; 20:91-95

Kahu J, Kyllonen L, Raisanen-Sokolowski A, Salmela K. Donor risk score and baseline biopsy CADI value predict kidney graft outcomes. Clin Transplant 2011;25:E276-E283

Kanzaki G, Tsuboi N, Utsunomiya Y, Ikegami M, Shimizu A, Hosoya T. Distribuition of glomerular density in different cortical zones of the humam kidney. Pathol Int 2013;63(3):169-75

Kaplan C, Pasternack B, Shah H, et al: Age related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. Am J Pathol 1975; 80: 227-234

Karpinski J, Lajoie G, Cattran D et. al: Outcome of kidney transplantation from high risk donors is determinant by both structure and function. Transplantation 1999; 67:1162-1167

Kasiske BL, Stewart DE, Bista BR et al: The role of procurement biopsies in acceptance decisions for kidney retrieved for transplant. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9: 562-571

Kayler, Mohanka R, Basu A, Shapiro R, Randhawa PS: Correlation of histologic findings on preimplant biopsy with kidney graft survival. Transpl Int 2008; 21(9): 892-8

Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Petersen VP, Fjeldborg O. Hyperacute rejection of kidney allografts associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. Lancet. 1966;2:662–5

Klein J, Sato A. The HLA system: first of two parts. N Engl J Med. 2000;343:702–9

Klein J, Sato A. The HLA system: second of two parts. N Engl J Med. 2000;343:782–6

Koppelstaetter C, Schratzberger G, Perco P, et al. Markers of cellular senescence in zero hour biopsies predict outcome in renal transplantation. Aging Cell 2008; 7: 491-497

Kootstra G, Daemen JHC, Oomen APA. Categories of non-heart beating donors. Transplant Proc 1995; 27:2893

Kootstra G, van Heurn E: Non-heartbeating donation of kidneys for transplantation. Nat Clin Pract Nephrol 2007; 3: 154-163.

Krieger NR, Becker BN, Heisey DM, et al: Chronic allograft nephropathy uniformly affects recipients of cadaveric, non-identical living-related, and living unrelated grafts. Transplantation 2003; 75:1677

Kumar MSA, Stephan R, Chui J, et al: Comparative study of cadaveric donor kidneys preserved in University of Wisconsin solution for less than or longer than 30 hours. Transplant Proc 1993; 25:2265-2266

Kuypers DR, Chapman JR, O'Connell PJ, Allen RD, Nankivell BJ: Predictors of renal transplant histology at three months. Transplantation 1999; 67:1222-1230

Lee AP, Abramowicz D: Is the kidney donor risk index a step forward in the assessment of deceased donor kidney quality? Nephrol Dial Transplant 2015; 30:1285-1290

Lee CM, Carter JT, Randall HB, et al: The effect of age and prolonged cold ischemia times on the national allocation of cadaveric renal allografts. J Surg Res 2000; 91: 83-88

Lehtonen SR, Taskinen EI, Isoniemi HM: Histological alterations in implant and one-year protocol biopsy specimes of renal allografts. Transplantation 2001; 72(6): 1138-44

Liapis, H, Gaut JP, Klein C, Bagnasco S, Kraus E, Farris III AB, et al. Banff histopathological consensus criteria for preimplantation kidney biopsies. Am J Transplant 2017; 17(1): 140-150

Lin NC, Yang AH, King KL, Wu TH, Yang WC, Loong CC. Results of kidney transplantation from high-terminal creatinine donors and the role of time-zero biopsy. Transplant Proc 2010; 42: 3382-3386

Lipkowitz GS, Madden RL, Kurbanov A, et al. Transplantation and 2-year follow-up of kidneys procured from a cadaver donor with a history of lupus nephritis. Transplantation 2000; 69: 1221

LLoveras J, Arias M, Andreas A et al: Five-year follow-up of 250 recipients of cadaveric kidneys allografts from donors older than 55 year of age. Transplant Proc 1995; 27: 981-983

Lopes JA, Moresco F, Riera L, Carrera M, Ibernon M, Fulladosa X et al: Evaluation of pre-implantation kidney biopsies: comparison of Banff criteria to a morphometric approach. Kidney int 67(4): 1595-1600.

Lu AD, Carter JT, Weinstein RJ, et al: Excellent outcome in recipients of dual kidney transplants. Arch Surg 1999; 134: 971-976

Lu AD, Carter JT, Weinstein RJ, et al: Outcome in recipients of dual kidney transplants. Transplantation 2000; 69:281-285

Lubuska L, Bachleda P, Tichy T, Lubusky M, Utikal P, Hrabalova M, e col: Assessment of renal graft function depending on pretransplant morphology. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2006; 150(1): 171-7

Massie AB, Montgomery RA, Segev DL: Does the kidney donor index need non-donor factors? Am J Transplantation 2011; 11: 38.

Marsh SG. WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System. Nomenclature for factors of the HLA system, update June 2009. Tissue Antigens. 2009;74:364–6

Matas, AJ, Gillingham K, Payne WD, et al: Should I accept this kidney? Clin Transplant 2000; 14: 90-95

Matesanz R. International figures on organ donation and transplantation-2000. Newslett Transplant 2001; 6:1-41

Matsuoda L, Shah T, Aswad S: Pulsatile perfusion reduces the incidence of delayed graft function in expanded criteria donor kidney transplantation. Am J Transplant 2006; 6:1473-1478

Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA: Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. Jama 2005; 294:2726-2733

Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, et al: Expanded criteria donor for kidney transplantation. Am J Transplant 2003; 3(suppl 4): 114-125

Minakawa R, Tyden G, Lindholm B, Reinholt FP. Donor kidney vasculopathy: Impact on outcome in kidney transplantation. Transplant Immunol 1996, 4: 309-312

Mizuiri S, Shigetomi Y, Sugiyama K, et al: successful transplantation of a cadaveric kidney with post-infectious glomerulonephritis. Pediatr Transplant 2000; 4: 56

Moreso F, Scron D, Gil-Vernet S, et al: Donor age and renal allograft survival in rejection-free patients. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 930-935

Muruve N, Steinbecker K, Luger A: Are wedgw biopsies of cadaveric kidneys obtained at procurement realiable? Tranplantation 2000: 69 (11): 2384-2388.

Nankivell, BJ: Importance of age in evolving graft histology. Transplantation 2007; 83:682

Navarro MD, Lopez-Andreu M, Rodrigues-Benot A, et al: Significance of preimplantation analysis of kidney biopsies from expanded criteria donors in long-term outcome. Transplantation 2011; 91:432-439.

Nyberg G, Hedman L, Blohme I, Svalander C: Morphologic findings in baseline kidney biopsies from living related donors. Transplant proc 1992; 24: 355

Oberhauer R, Rohermoser M, Regele H, Muhlbacher F, Mayer G. Apoptosis of tubular epithelial cells in donor kidney biopsies predicts renal allograft function. J Am Soc nephrol 1999; 10: 2006

Oda A, Morozumi K, Uchida K: Histological Factors of 1-h biopsy influencing the delayed renal function and outcome in cadaveric renal allografts. Clin Transplant 1999; 13 suppl 1:6

Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche HU, et al: Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. J Am Soc Nephrol 2001; 12:589-597

Pascual J, Zamora J, Pirsch JD: A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. American journal of kidney diseases 2008; 52(3):553-586

Pêgas KL, Michel K, Garcia VD, Goldani J, Bittar A, Seelig D, Cambruzzi E, Keitel E: Histopathological analysis of pre-implantation donor kidney biopsies: association with graft survival and function in one year post-transplantation. J Bras Nefrol 2014;36 (2):186-193

Penn I: Transmission of cancer with donors organs. Transplant Proc 1988; 20: 739

Perico N, Ruggenent P, Scalamogna M, Remuzzi G: Tackling the shortage of donor kidneys: how to use the best that we have. Am J nephrol 2003; 23: 245-259

Pessione F, Cohen S, Durand D, et al: Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. Transplantation 2003; 75:361-367

Pisarski P, Schleicher C, Hauser I, Becker JU: German recommendations for pretrasplantation donor kidney biopsies. Langenbecks Arch Surg 2016; 401: 133-140

Plotkin JS, Ridgel L, Kuo PC et al: Extending the boundaries of acceptable organ donors: a mean of expanding the donor pool for liver transplantation. Transplant Proc. 1997; 29:3288

Pokorna E, Vitkos S, Chadimova M, Schuck U, Ekberg H: Proportion of glomeruloesclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors. Transplantation 2000; 63(1):36

Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA: Donor characteristics associated with reduce graft survival: an approach to expanding the pool of kidneys donors. Transplantation 2002; 74:1281-1286

Prommoul S, Jhangni GS, Cockfield SM, et al: Time dependency of factors affecting renal allograft survival. J Am soc Nephrol 2000; 11: 565-573

Pruim J, Klompmaker IJ, Haagsma EB et al: Selection criteria for liver donation: a review. Transplant Int. 1993; 6: 226-235

Randhawa P: Role of donor kidney biopsies in renal transplantation. Transplantation 2001; 71:1361-1365

Randhawa PS, Minervin MI, Lombardero M, et al: Biopsy of marginal donor kidneys: correlation of histologic findings with graft dysfunction. Transplantation 2000; 69: 1352-1357

Rao PS, Ojo A: The alphabet soup of kidney transplantation: SCD, DCD, ECD – fundamentals for the practicing nephrologist. Clin J Am Soc Nephrol 2009: 4(11):1827-31

Ratner Le, Kraus E, Magnuson T et al: Transplantation of kidney from expanded criteria donors. Surgery 1996; 114: 372-377.

Re L, Cicora F, Petroni J, Goldberg J, Rial MC, Casadei D: Comparison between clinical and histopathological scoring in cadaveric kidney transplantation and its correlation with posttransplant evolution. Transplant Proc 2006; 38: 903-904.

Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Borislav D, Turturro M, Locatelli G e col: Long-term outcome of renal transplantation from older donors. N Engl J Med 2006; 354: 343-52

Remuzzi G, Grinyo J, Ruggenenti P, et al: Experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. Double Kidney Transplant Group (DKG). J Am Soc Nephrol 1999; 10: 2591

Renal data System: USRDS 1998 anual data report. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Disease. NIH pub 98-3176, 1998, april, p39

Sanfilippo F, Crocker BP, Bollinger RR. Fate of four cadaveric donor renal allografts with mesengial IgA deposits. Transplantation 1982; 33: 370

Sautner T, Gotzinger P, Wasmer P, et al: Impact of donor age on graft function in 1.180 consecutive kidneys recipients. Transplant Proc 1991; 23: 2598-2601

Schlieper G, Ivens K, Voiculesco A, et al: Eurotransplant senior program “old for old”, results from 10 patients. Clin Transplant 2001; 15: 100-105

Schold JD, Howard RJ, Scicchitano MJ, Meier-Kriesche HU: The expanded criteria donor policy: an evaluation of program objectives and indirect ramifications. Am J Transplant 2006; 6:1689-1695

Schold JD, Kaplan B, Howard RJ, Reed AI, Foley DP, Meier-Kriesche HU: Are we frozen in time? Analysis of the utilization and efficacy of pulsatile perfusion in renal transplantation. Am J Transplant 2005; 5:1681-1688

Sementilli A, David DR, Malheiros D, Visona I, Pêgas KL, Franco M , e cols: Patologia do transplante renal: achados morfológicos e como laudar as biopsias. J Bras Patol Med Lab 2008; 44 (4): 293-304

Seron D, Carrera M, Grino JM, et al: Relationship between donor renal intersticial surface and pos-transplant function. Nephron Dial Transplant. 1993; 8:539

Silva FG, Chander P, Pirani CL, Hardy MA: Disappearance of glomerular mesangial IgA deposits after renal allograft transplantation. Transplantation 1982; 33: 241

Smits JM, Persijn GG, van Houwelingen HC: Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year. Am J Transplant 2002; 2:664-670

Snoeijs MGJ, Buurman WA, Christiaans MHL, van Hooff JP, Goldscmeding R, van Suylen RJ e cols.:Histological assessment of preimplantation biopsies may improve selection of kidneys from old donors after cardiac death. Am J Transplant 2008; 8:1844-1851

Sola R, Guirado LL, Diaz JM, et al: Renal Transplantation with elderly donors: double or single renal transplantation. Transplant Proc 2002; 34:345-346

Spees EK, Orlowski JP, Fitting KM, et al: Sucessful use of cadaveric kidneys from diabetic donors for transplantation. Transplant Proc. 1999; 22: 378-379

Stratta RJ, Moore PS, Farney AC: Influence of pulsatile perfusion preservation on outcomes in kidney transplantation from expanded criteria donors. J Am Coll Surg 2007; 204:873-882

Striker GE, Schainuck LI, Cutler RE, Benditt EP: Structural-functional correlations in renal disease. A method for assaying and classifying histopathologic changes in renal disease. Hum Pathol 1970; 1:615

Sulikowski T, Tejchman K, Domanski L, Urasinska E, Kaminski M, Zietek Z, e col: Histopathologic evaluation of pretransplant biopsy as a factor influencing graft function after kidney transplantation: a 1-year observation. Transpl Proc 2007; 39(4): 943-7

Sulikowski T, Tejchman K, Domanski L, Urasinska E, Kaminski M, Zietek Z, e col: Histopathologic evaluation of pretransplant biopsy as a factor influencing graft function after kidney transplantation in 3-year observation. Transpl Proc 2010; 42: 3375-3381

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

Sung RS, Guidinger MK, Lake CD, McBride MA, Greenstein SM, Delmonico FL et al: Impact of the expanded criteria donor allocation system on the use of expanded criteria donor kidneys.. Transplantation 2005; 79: 1257-1261

Sung RS, Guidinger MK, Leichtman AB: Impact of the expanded criteria donor allocation system on candidates for and recipients of expanded criteria donor kidneys. Transplantation 2007; 84:1138-1144

Szanya J, Szakaly P, Magyarlaki T, Balogh Z, Nagy J, Nagy KK. Predictive morphological findings in zero-hour" biopsies of renal allografts. Acta Chirurgica Hungarica 1997; 36: 346-348

Tait BD, Susal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FH, et al: Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. Transplantation 2013; 95(1):19-47

Taub HC, Greenstein SM, Lerner SE, Schechner R, Fellis UA: Reassessment of the value post-vascularization biopsy performed at renal transplantation: the effects of arteriosclerosis. J Urol 1994; 151: 575

Thielke J, Kaplan B, Benedetti E. The role of ABO-incompatible living donors in kidney transplantation: state of the art. Semin Nephrol. 2007;27:408–13

Tilney NL: Transplantation between identical twins: a review. World J Surg. 1986; 10:381

Ugarte R, Kraus E, Montgomery RA, et al: Excellent outcomes after transplantation of deceased donor kidneys with high terminal creatinine and mild pathologic lesions. Transplantation 2005; 80: 794-800

UNOS CRITICAL DATA. Disponível em: < http://www.unos.org 2008>.
Acesso em: 30/04/2017

UNOS CRITICAL DATA. Waiting list. Disponível em: < http://www.unos.org 2002>.
Acesso em: 30/04/2017

UNOS Policy 3.5.I Expanded criteria donor definition and point system. Richmond, VA: United Network for Organ Sharing 2002

Verran DJ, Deleon C, Chui AK, et al: Factors in older cadaveric organ donors impacting on renal allograft outcome. Clin Transplantation 2001; 15:1-5

VIEIRA, Orlando M. et al. Clinica Cirúrgica- Fundamentos Teóricos e Práticos. Rio de janeiro: Atheneu, 2000 vol 2: 957-71.

Wang CJ, Wetmore JB, Crary GS, Kasiske BL. The donor kidney biopsy and its implications in predicting graft outcomes: a systematic review. Am J Transplant 2015;15:1903-1914.

Wang HJ, Kjellstrand LM, Cockfield SM, Solez K: On the influence of sample size on the prognostic accuracy and reproducibility of renal transplant biopsy. Nephrol Dial Transplant 1998; 13:165

Yilmaz S, Mclaughlin K, Paavonen T: Clinical predictors of renal allograft histopathology: a comparative study of single-lesion histology versus a composite, quantitative scoring system. Transplantation 2007; 83:671-676

4. JUSTIFICATIVA

Tendo em vista o crescente aumento de pacientes com doença renal terminal em tratamento dialítico, com consequências deletérias a longo prazo e a baixa oferta de órgãos para transplante, rins de doadores com critérios expandidos são utilizados cada vez mais. Esta alternativa visa solucionar a discrepância entre o número de pacientes na lista de espera e a baixa disponibilidade de órgãos.

No Rio Grande do Sul vem sendo utilizada a biópsia pré-implante como uma ferramenta de auxilio na tomada de decisão de aceite do rim para o transplante. Neste contexto, este trabalho irá avaliar o quanto as alterações histopatológicas presentes no rim dos doadores falecidos com e sem critérios expandidos interferem na função e sobrevida do enxerto no longo prazo em uma amostra de pacientes que realizaram transplante renal na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivos gerais

- Analisar a prevalência de alterações histopatológicas em biópsias renais pré-implante de doadores falecidos com e sem critérios expandidos no serviço de patologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013.

- Comparar a função e a sobrevida do enxerto renal em um, três e cinco anos após o transplante de acordo com as alterações histológicas encontradas.

5.2 Objetivos específicos

- Avaliar a interferência dos parâmetros clínicos (idade do doador, incompatibilidade HLA, reatividade contra painel de células, presença de anticorpos HLA específicos contra o doador, tempo de isquemia fria, retardo na função do enxerto e episódios de rejeição no desfecho final.

- Analisar isoladamente as alterações nos compartimentos renais – glomeruloesclerose, fibrose intersticial, atrofia tubular e estreitamento vascular – correlacionando cada item com a função renal em um, três e cinco anos pós-transplante.

- Tentar estabelecer critérios histopatológicos que se correlacionem com o prognóstico do transplante, ajudando a definir pontos de corte para aceitar ou desprezar o órgão.

6. ARTIGO CIENTÍFICO

Histological analysis of pre-transplant deceased donor renal biopsies and its association with long-term graft survival and function.

Abstract:
Introduction: Pre-implantation kidney biopsy is a diagnostic tool used for deciding whether to accept an expanded-criteria deceased donor graft. However, the study of histopathological lesions in renal compartments as prognostic factors for graft function and survival has led to conflicting results.

Objectives: This study aimed to evaluate the presence of chronic lesions in pre-implantation kidney biopsies and correlate the findings with graft function and survival at one, three, and five years post-transplantation.

Materials and methods: 430 kidney biopsies from standard and expanded-criteria deceased donors were analyzed between 2006 and 2013 at the Hospital Santa Casa de Porto Alegre. Lesions were graded according to the Banff criteria. The glomerular filtration rate was calculated by the CKD-EPI equation. Graft survival was calculated by the Kaplan-Meier method. Clinical variables related to graft outcome were assessed by Cox regression analysis.

Results: The decrease in graft survival and function at the analyzed periods was related to a greater degree of chronic lesions in renal compartments. Glomerulosclerosis (GS) was an independent risk factor for graft loss.

Conclusion: Chronic lesions in any renal compartment should be taken into account in the clinical decision of accepting the kidney, but a greater weight should be given to glomerulosclerosis. Kidney recipients with more than 25% glomerulosclerosis had a less favorable outcome in our study.

Keywords: renal transplantation, pre-implantation biopsy, graft survival.

INTRODUCTION

End-stage renal disease is the irreversible stage of kidney failure, requiring dialysis or transplantation for patient survival. Renal transplantation is the best substitutive treatment for advanced kidney disease as it is a cost-effective therapy that improves survival and life quality. The insufficient number of donors in relation to the increasing number of patients on the waiting list causes an increase in the acceptance of expanded-criteria donor organs, as defined by the Organ Procurement and Transplantation Network/United Network Organ

Sharing (OPTN/UNOS). In this context, renal biopsy is a tool used to define whether or not to accept expanded-criteria donor grafts[1,2,3.] Literature data regarding to the relationship between histopathological lesions and the prognosis of transplantation provide conflicting results. Therefore, this study evaluated how chronic lesions in the glomerular, interstitial, tubular, and vascular compartments of the kidney correlate with graft survival and function at one, three, and five years after transplantation.

MATERIALS AND METHODS

This is a retrospective cohort study including 430 renal transplant recipients whose surgery procedures and pre-implant biopsies were performed at the Hospital Santa Casa de Misericórdia, a Transplantation Center at Porto Alegre, Southern Brazil, from January 2006 to December 2013. Donors were categorized as standard (SD) or expanded criteria (ECD) according to OPTN/UNOS definitions. Biopsies were performed surgically by the wedge technique. The histological analysis was performed using formalin fixation and conventional histological processing of 3-micron thick sections and included three slides stained with hematoxylin and eosin, one with Masson's trichrome, one with periodic acid-Schiff (PAS), and one with periodic acid-Schiff methenamine (PASM).

Morphological analyses were performed by a nephropathologist. Glomerulosclerosis, interstitial fibrosis, tubular atrophy, and atherosclerosis were scored according to the semi-quantitative Banff classification[2]:

- Glomerulosclerosis: absent (< 5%), mild (6–25%), moderate (26–50%), severe (> 50%);
- Arteriosclerosis: absent (0%), mild (< 25%), moderate (26–50%), severe (> 50%);
- Interstitial fibrosis: absent (< 5%), mild (6–25%), moderate (26–50%), severe (> 50%);
- Tubular atrophy: absent (0%), mild (< 25%), moderate (26–50%), severe (> 50%);

The glomerular filtration rate (GFR) was estimated by the CKD-EPI equation at one, three, and five years post-transplantation.

Graft survival was calculated by the Kaplan-Meier method at one, three, and five years after kidney transplantation.

Quantitative variables were presented as mean and standard deviation. Association of categorical variables was performed by the chi-square test, Fischer's exact test, and continuous variables by ANOVA, adopting a significance level of $p < 0.05$.

ROC curve analysis was used to establish the cut-offs of glomerulosclerosis > 25% and GFR < 30 ml/dl.

The following variables were analyzed in the study as factors associated with graft loss: donor and recipient age and gender, standard or expanded criteria donor, presence of donor-specific antibodies (DSA) by the recipient, number of HLA-A/B/DR mismatches, class I and II panel reactive antibodies, occurrence of delayed graft function, occurrence of acute rejection episodes in the first year post-transplantation, cold ischemia time, and type of immunosuppressive therapy. Variables were analyzed by univariate and multivariate statistical methods using the Cox regression model.

Statistical analyses were performed using the SPSS ® (Porto Alegre, Brazil) version 20 software.

RESULTS

Table 1 presents the clinical and demographic characteristics of donors and recipients. Approximately 60% of the donors and recipients were male, with a mean age of about 50 years. The ratio between SD and ECD donors was approximately 1:1 (SD = 49.3%, ECD = 50.7%). In the first year post-transplantation, 41.6% of the recipients suffered an acute rejection episode, 14.2% had DSA, and 64.9% had delayed graft function.

Table 2 shows data on the lesions in renal compartments according to the Banff criteria.

The number of glomeruli identified in the biopsies ranged from 6 to 145. Biopsies showing less than 10 glomeruli that could significantly represent the tubulointerstitial and artery compartments were included in the study but did not have the glomerular compartment evaluated or included in the results. Biopsies that had artifacts in the interstitial and tubular compartments as a result of the intraoperative frozen section examination were not evaluated in relation to these compartments. Twenty-six biopsies did not show a good representation of the arteries.

The predominant results in all compartments were the absence of lesions or mild chronic lesions. Only one biopsy showed severe glomerulosclerosis (> 50%), and this recipient lost the graft in the first year post-transplantation. Twelve biopsies showed severe atherosclerosis. No transplanted kidney had severe interstitial fibrosis or tubular atrophy.

Figure 1 shows graft survival in relation to renal compartments at one, three, and five years after transplantation.

Table 3 shows the results of GFR in relation to renal compartments at one, three, and five years post-transplantation.

Table 4 shows the analysis of risk factors for graft loss.

The multivariate analysis (Cox regression) revealed the following factors as independently influencing graft survival (hazard ratio [95% CI]): glomerulosclerosis (1.05 [1.02–1.07]); p < 0.001, presence of DSA (1.88 [1.05–3.35]; p=0.03 and the occurrence of rejection (1.80 [1.11–2.93]), p = 0.01.

The 25% glomerulosclerosis cutoff for graft loss had AUC-ROC of 0.61 [95%CI 0.54-0.68]; p=0.003, a sensitivity of 14.5% and a specificity of 97,5%. The 25% glomerulosclerosis cut-off for prediction of a GFR below 30 ml/min at one year showed

the AUC-ROC of 0.63 [95%CI 0.56-0.69]; p<0.001, a sensitivity of 3.5% and a specificity of 98.0%.

DISCUSSION

The present study evaluated 430 pre-implantation biopsies of renal compartments according to the Banff criteria. The scores of each compartment were not added since the classification does not include the sum of score per item. The semi-quantitative Banff grading systems were the most frequently used according to a systematic review that evaluated 47 studies correlating histopathological scores and transplantation prognosis[3], but the weight given to each component, combined into a composite score, varied among studies. Several scores have been proposed to evaluate renal lesions globally, and the most common are the Pirani-Remuzzi score[4] and the Maryland Aggregate Pathology Index (MAPI)[5]. This variation in methodology may explain the conflicting results of the literature.

Our study showed a significant difference in graft survival at 1, 3, and 5 years post-transplantation between the different degrees of histopathological lesions in renal compartments. Regarding glomerulosclerosis, graft survival was about 50% at one and three years and less than 45% at five years, when the percentage of sclerosed glomeruli was greater than 25% (moderate lesions). On the other hand, in the absence of GS or mild GS (less than 25%), the survival curves remained above 80% for all the analyzed periods. Gaber et al. suggested in 1995 that a cut-off of 20% GS was associated with adverse prognosis[6]. Bajwa et al.[7] showed that a GS greater than 5% was associated with graft failure, whereas Ciccirelli et al.[8] observed this same outcome associated with a GS greater than 10%. Other studies reported the association of different GS cut-off values with graft loss[9,10], whereas some studies found no association between them[11,12,13,14,15]. Sung et al. did

not report GS as an independent risk factor for graft loss[16]. Likewise, Edwards et al. found no association between a GS greater than 20% and post-transplant graft loss[17].

The area under the ROC curves for graft loss and glomerular filtration rate below 30 ml/min with 25% glomerulosclerosis were 0.613 and 0.628, respectively, showing a moderate discriminatory capacity, low sensitivity and high specificity. This result was slightly lower than the reported by a study that found an area under the curve of 0.7–0.8 for 20% glomerulosclerosis[1].

We observed a reduction in graft function as the chronic lesions in all renal compartments increased. At one year post-transplantation, the mean GFR of 44.43ml/min for GS below 5% decreased to 36.72 ml/min when GS was in the range of 6–25% ($P < 0.001$) and to 31.64 ml/min when GS was in the range of 26–50% ($p = 0.75$). At 3 years, the mean GFR for the absence of GS dropped from 52.23 ml/min to 39.62ml/min for mild GS ($p < 0.001$) and to 33.18ml/min for moderate GS ($p = 0.067$). At five years, the reduction of GFR was not significant, and we attributed this result to the small number of patients who remained in the cohort. GFR significantly decreased as the degree of atherosclerosis increased at 1, 3, and 5 years post-transplantation. The statistical power was small when comparing the group with severe atherosclerosis due to the small number of cases in this category (8 patients). The interstitial and tubular compartments showed a significant inverse association of chronic alterations with graft function at 1 and 3 years post-transplantation, and, at 5 years, an inverse association between absence of lesions and mild lesions.

The present study is in agreement with the conclusions of Escofet et al. and Randhawa et al.[18,19], which showed a reduction in GFR with the increase in GS at 4 years and 1 year post-transplantation, respectively. On the other hand, Koppelstaetter et al., Pokorna et al., and Arias et al. did not find an independent association between GS and graft function at 1, 2, and 3 years post-transplantation, respectively[20,13,10]. Lu Ad et al., Oda et al., and Szanya

et al. found an association between atherosclerosis and GFR[15,21,22], but four other studies reported no association between these parameters[10,20,23,24]. Few studies report an association between chronic tubulointerstitial damage and graft function. Arias et al., Cockfield et al., and Koppelstaetter et al. found no association between chronic tubulointerstitial damage and graft function at 6 months, 1 year, and 3 years post-transplantation[10,11,20].

As limitations of our study, we highlight the lack of a global chronicity score; as previously mentioned, this study strictly adopted the Banff criteria. We adopted the assumption that chronicity in any anatomical compartment is a prognostic factor as a justification for the compartmentalized analysis[2]. Biopsies with moderate and severe alterations accounted for a small number of the samples in our study, as they are generally refused for transplantation. There was no control of variability among pathologists. A small number of biopsies had one or more compartments that were not evaluated. The compartments that were not evaluated were excluded from the calculation of graft survival and function.

In summary, our study found a significant difference in the graft survival in the evaluated periods according to chronic lesions in all renal compartments, as well as an association with graft function. A donor age greater than 60 years was a risk factor for graft loss, but the distinction between SD and ECD donors showed no association with graft loss. Independent risk factors for graft loss were the presence of DSA, the occurrence of an acute rejection episode in the first year after transplantation, and the degree of GS.

The authors suggest that chronic lesions in any renal compartment must be taken into account in the clinical decision to accept the organ, but the greater weight in this decision should be given to GS. Kidney recipients with more than 25% GS had a less favorable outcome in our study.

Table 1 – Clinical and Demographic Data

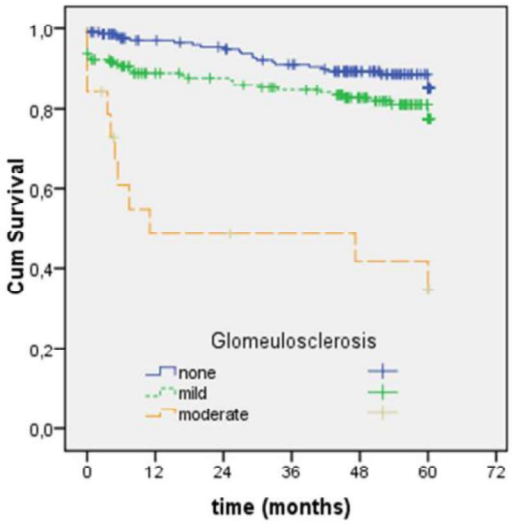
	All patientes (n=430)
Age, years (min-max)	52 (18-87)
Female gender (%)	167 (38.8)
Cause of ESRD (%)	
GN	26 (6.1)
DM	61 (14.2)
Hypertension	66 (15.3)
Other	277 (64.4)
Transplant number (%)	
= 1	386 (89.8)
> 1	44 (10.2)
Donor Age (years)	51 (4-79)
Type of donor (%)	
SCD	213 (49.5)
ECD	217 (50.5)
CIT* (%)	
< 12h	8 (1.9)
12-24h	218 (50.7)
>24h	180 (41.9)
Unknown	24 (5.6)
DGF(%)**	279 (64.9)
HLA mismatch, median (IQR)	4 (0-6)
PRA class I (%)	
0	231 (53.7)
1-49	155 (36.1)
50-79	25 (5.8)
>80	19 (4.4)
PRA class II (%)	
0	239 (55.7)
1-49	160 (37.3)
50-79	17 (4.0)
>80	13 (3.0)
DSA present (%)	60/415 (14.8)
Induction Therapy	
Anti-CD25	265 (61.6)
ATG	91 (21.2)
No	47 (10.9)
eGFR ml/min/1.73m²	
1 year mean (SD) n=351	40.6 (16.1)
3 years n=164	45.8 (20.5)
5 years n=63	42.7 (17.6)
Rejection n (%)	179 (41.6)
Median follow-up, mo (IQR)	54.6 (28.7-76.3)

ESRD= end stage renal disease, GN= glomeulonephrites,
DM= diabetes meliitus, SCD= standard criteria donor,
ECD= expanded criteria donor, CIT= cold ischemia time,
DGF= delayed graft function, PRA= painel reactive antibodies,
DSA= donor specific antibodies, ATG= anti-thymocyte globulin,
eGFR= estimated glomerular filtration rate, IQR= interquartile range.

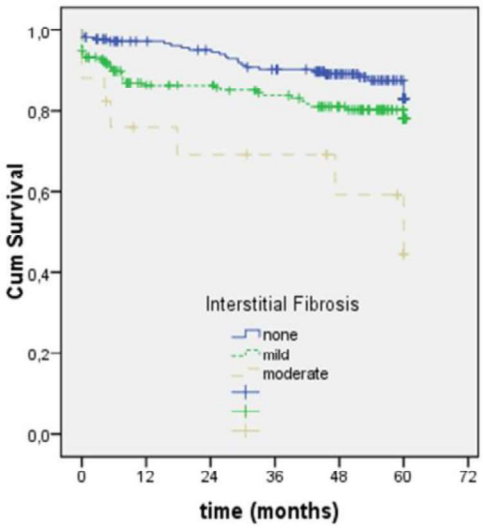
Table 2 - Histopathological Donor Biopsies Data

Glomerulosclerosis	n=430	%
None	212	49.3
Mild	194	45.1
Moderate	18	4.2
Severe	1	0.2
Not evaluated	5	1.2
Arteriosclerosis		
None	129	30.0
Mild	176	40.9
Moderate	87	20.2
Severe	12	2.8
Not evaluated	26	6.1
Interstitial fibrosis		
None	211	49.1
Mild	192	44.7
Moderate	17	4.0
Not evaluated	10	2.3
Tubular atrophy		
None	121	28.1
Mild	278	64.7
Moderate	19	4.4
Not evaluated	12	2.8

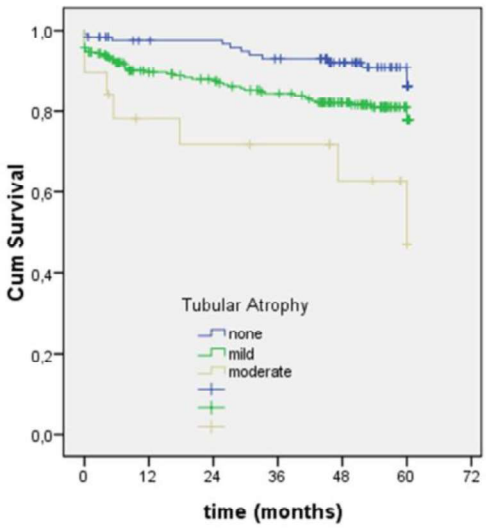
Figure 1 – Graft Survival Curves



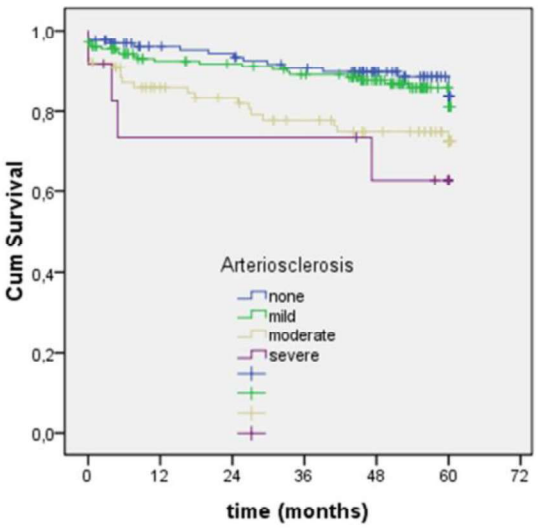
N° at risk (60 monts)
None 97, mild 68, moderate 6
P<0.001



N° at risk (60 monts)
None 92, mild 74, moderate 4
P<0.001



N° at risk (60 monts)
None 59, mild 105, moderate 4
P<0.001



N° at risk (60 monts)
None 55, mild 70, moderate 32
Severe 4 P<0.001

Table 3 - eGFR According Donor Biopsies Compartments Alterations

Glomerulosclerosis				**Arteriosclerosis**			**Interstitial Fibrosis**			**Tubular Atrophy**		
1 Year	**n**	**Ckd-epi**	**P**	**N**	**Ckd-epi**	**p**	**n**	**Ckd-epi**	**p**	**n**	**Ckd-epi**	**p**
None	182	44.433	0x1=.000;0x2=.075	112	46.094	0x1=.002;0x2=.000	187	44.314	0x1=.000;0x2=.002	111	46.538	0x1=.000;0x2=.000
Mild	157	36.716	1x2=.075	146	39.120	0x3=.064	146	36.794	1x2=.200	220	38.206	1x0=.000;1x2=0.70
Moderate	8	31.643		67	34.970	1x2=.426;1x3=1.0	11	27.825		12	27.744	
Severe	-	-		8	31.484	2x3=1	-	-		-	-	
Total	347	40.647		333	40.447		344	40.594		343	40.536	
3 Years												
None	84	52.231	0x1=.000;0x2=.067	54	56.058	0x1=.001;0x2=.001	85	51.905	0x1=.000;0x2=.357	49	54.421	0x1=.000;0x2=.216
Mild	74	39.623	1x2=1	66	42.925	0x3=.002	70	38.623	1x2=1	106	41.971	1x2=.001
Moderate	6	33.181		31	39.799	1x2=1;1x3=.340	6	39.271		6	39.271	2x0=.216;2x1=1
Severe	-	-		7	28.774	2x3=.944	-	-		-	-	
Total	164	45.845		158	46.173		161	45.659		161	45.659	
5 Years												
None	36	46.538	0x1=.138;0x2=1	16	52.736	0x1=.330;0x2=.062	31	49.447	P=0.12	17	49.259	P=.022
Mild	24	37.232	1x2=1	30	42.682	0x3=.260	30	36.256		44	40.526	
Moderate	3	40.708		11	35.521	1x2=1;1x3=1	1	40.016		1	40.016	
Severe	-	-		4	33.591		-	-		-	-	
Total	63	42.715		61	43.432		62	42.912		62	43.270	

eGFR=estimated glomerular filtration rate

Table 4 – Risk Factors for Graft Loss

Cox regression univariated analyses for graft loss								
	N° patients/events		Hazard ratio (95%CI)		P			
Donor age			1.02 (1.01 to 1.04)		0.002			
DSA (Yes)			1.78 (0.86-3.71)		0.12			
Glomerulosclerosis%	430/72		1.05(1.03 to 1.07)		<0.001			
Fibrosis moderate	17/7		4.15 (1.81 to 9.54)		0.001			
Atrophy mild	121/13		1.91 (1.04 to 3.53)		0.037			
Atrophy moderate	19/7		4.74 (1.88 to 11.92)		0.001			
Arteriosclerosis moderate	87/21		2.15 (1.12 to 4.12)		0.02			
Arteriosclerosis severe	12/4		2.56 (0.84 to 7.74)		0.09			
Rejection (Yes)	179/40		1.90 (1.19 to 3.03)		0.007			
Cox regression multivariated analyses for graft loss								
	Hazard ratio (95% CI)				P			
DSA (Yes)	1.88 (1.05 to 3.35)				0.034			
Glomerular Sclerosis	1.05 (1.03 to 1.08)				<0.001			
Rejection (Yes)	1.83 (1.14 to 2.92)				0.01			
Risk for graft loss/levels of glomeruloesclerosis								
Faixas (n)	**B**	**Se**	**Wald**	**Df**	**Sig**	**Exp(b)**	**Lower**	**upper**
0 (100)			26.112	3	.000			
1-5% (110)	.661	.433	2.329	1	.127	1.937	.829	4.530
6-25%(194)	.977	.392	6.226	1	.013	2.656	1.233	5.721
>25%(15)	2.368	.490	23.367	1	.000	10.680	4.088	27.899

References

1. Amenábar JJ, Camacho JA, Gomez-Larrambe N, Visus T, Pijoan JI, Del Tánago JG, et al. Valor pronóstico de la biópsia renal preimplante em donantes fallecidos de edad avanzada em La funccion renal al año Del transplante. Nefrologia 2016;36(1):33-41.

2. Liapis, H, Gaut JP, Klein C, Bagnasco S, Kraus E, Farris III AB, et al. Banff histopathological consensus criteria for preimplantation kidney biopsies. Am J Transplant 2017; 17(1):140-150.

3. Wang CJ, Wetmore JB, Crary GS, Kasiske BL. The donor kidney biopsy and its implications in predicting graft outcomes: a systematic review. Am J Transplant 2015;15:1903-1914.

4. Remuzzi G, Griño J, Ruggenenti P, Beatini M, Cole EH, Mildford EL, et al. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. J Am Soc Nephro 1999;10:2591-8.

5. Munivenkatappa RB, Schweitzer EJ, Papadimitriou JC, Drachemberg CB, Thom KA, Perencevich EN, et al. The Maryland Aggregate Pathology Index: A deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. Am J Transplant. 2008,8:2316-24.

6.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.

7. Bajwa M, Cho YW, Pham PT, et al. Donor biopsy and kidney transplant outcomes: An analysis using the Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) database. Transplantation 2007, 84: 1399-1405

8. Cicciarelli J, Cho Y, Mateo R, El-Shahawy M, Iwaki Y, Selby R. Renal biopsy donor group: The influence of glomerulosclerosis on transplant outcomes. Transplant Proc 2005; 37: 712-713

9. Lin NC, Yang AH, King KL, Wu TH, Yang WC, Loong CC. Results of kidney transplantation from high-terminal creatinine donors and the role of time-zero biopsy. Transplant Proc 2010; 42: 3382-3386

10. Arias LF, Blanco J, Sanchez-Fructuoso A, et al. Histologic assessment of donor kidneys and graft outcome: Multivariate analyses. Transplant Proc 2007; 39: 1368-1370

11. Cockfield SM, Moore RB, Todd G, Solez K, Gourishankar S. The prognostic utility of deceased donor implantation biopsy in determining function and graft survival after kidney transplantation. Transplantation 2010; 89: 559-566

12. Kayler LK, Mohanka R, Basu A, Shapiro R, Randhawa PS. Correlation of histologic findings on preimplant biopsy with kidney graft survival. Transplant Int 2008; 21: 892-898

13. Pokorna E, Vitko S, Chadimova M, Schuck O, Ekberg H. Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors. Transplantation 2000; 69: 36-43

14. Carroll RP, Macgregor L, Walker RG. The improvement in survival of expanded criteria donor kidneys with transplantation era. Clin Transplant 2008; 22: 324-332.

15. LuAD, Desai D, Myers BD, Dafoe DC, Alfrey EJ. Severe glomerular sclerosis is not associated with poor outcome after kidney transplantation. Am J Surg 2000; 180: 470-474

16. 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.

17. Edwards EB, Posner MP, Maluf DG, Kauffman HM. Reasons for non-use of recovered kidneys: The effect of donor glomerulosclerosis and creatinine clearance on graft survival. Transplantation 2004; 77: 1411-1415.

18. Escofet X, Osman H, Griffiths DF, Woydag S, Adam Jurewicz W. The presence of glomerular sclerosis at time zero has a significant impact on function after cadaveric renal transplantation. Transplantation 2003; 75: 344-346.

19. Randhawa PS, Minervini MI, Lombardero M, et al. Biopsy of marginal donor kidneys: Correlation of histologic findings with graft dysfunction. Transplantation 2000; 69: 1352-1357.

20. Koppelstaetter C, Schratzberger G, Perco P, et al. Markers of cellular senescence in zero hour biopsies predict outcome in renal transplantation. Aging Cell 2008; 7: 491-497.

21. Oda A, Morozumi K, Uchida K. Histological factors of 1-h biopsy influencing the delayed renal function and outcome in cadaveric renal allografts. Clin Transplant 1999; 13: 6-12.

22. Szanya J, Szakaly P, Magyarlaki T, Balogh Z, Nagy J, Nagy KK. Predictive morphological findings in zero-hour" biopsies of renal allografts. Acta Chirurgica Hungarica 1997; 36: 346-348.

23. Taub HC, Greenstein SM, Lerner SE, Schechner R, Tellis VA. Reassessment of the value of post-vascularization biopsy performed at renal transplantation: The effects of arteriosclerosis.
J Urol 1994; 151: 575-577.

24. Minakawa R, Tyden G, Lindholm B, Reinholt FP. Donor kidney vasculopathy: Impact on outcome in kidney transplantation. Transplant Immunol 1996, 4: 309-312.

7. CONCLUSÕES

Este estudo mostrou os resultados de uma coorte de pacientes transplantados renais na Santa Casa de Porto Alegre, avaliando as alterações nas biópsias pré-implante e correlacionando com a evolução do transplante no longo prazo.

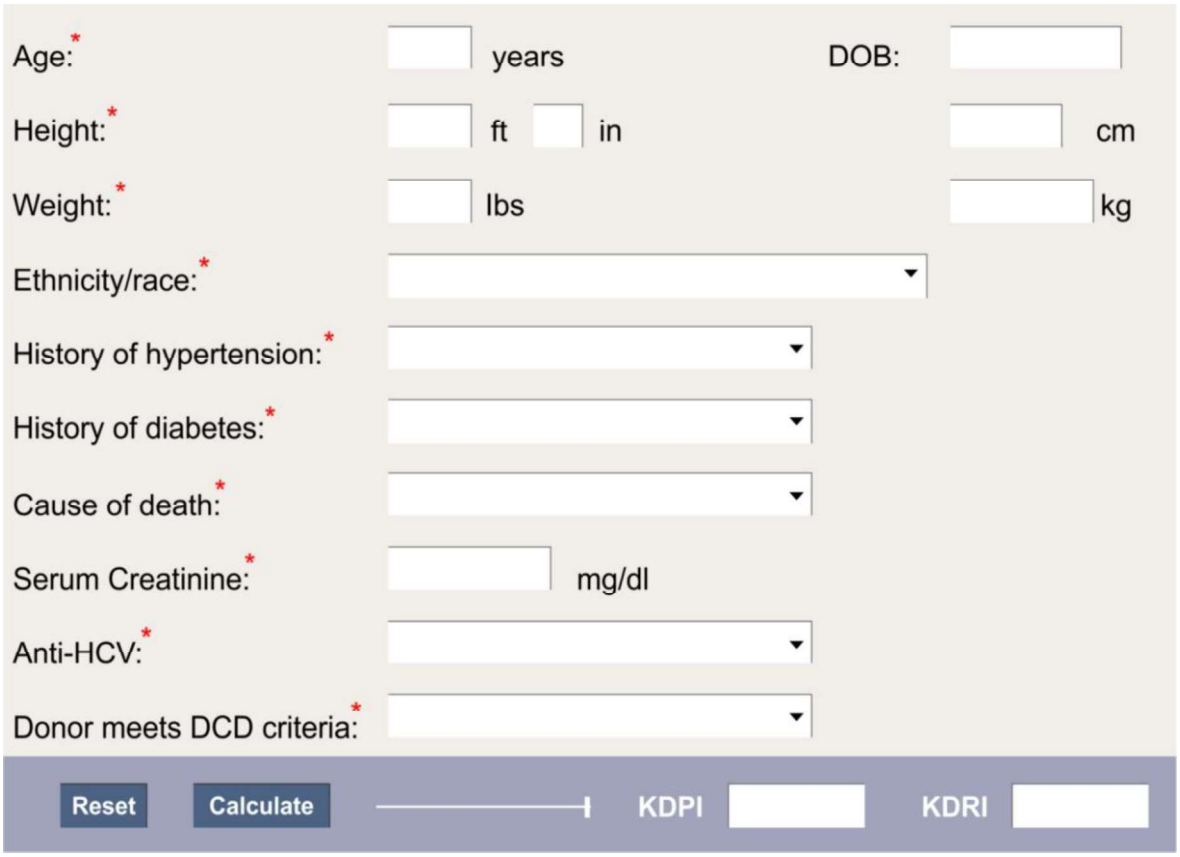
Embora os resultados de estudos prévios desta mesma linha sejam conflitantes na literatura, nosso trabalho está de acordo com outros estudos que encontraram associação entre alterações crônicas nos compartimentos anatômicos renais e a evolução do transplante.

Os resultados encontrados e as sugestões dos autores são relevantes como ferramenta de auxílio na tomada da decisão clínica de aceitar rins para transplante.

O estudo reflete a necessidade da seleção criteriosa dos doadores e receptores de transplantes renais bem como a prevenção e tratamento de fatores associados com a perda do enxerto, como os episódios de rejeição aguda.

8. ANEXOS

Figura 1 - Calculadora KDRI/KDPI



Fonte: http://optn.transplant.hrsa.gov

Quadro 1 - Sistemas de escores histopatológicos

Primeiro Autor	Sistema de Escore	Compartimentos incluídos	Critérios dos escores em graus
Hofer e Di Paolo	Escore de lesão crônica	GS, FI, AT, AH, AS	Banff
Azancot	Escore de dano do doador	GS, FI, AT, AH, AS	GS 0 (0%), 1 (1- 10%), 2 (11- 19%), 3 (≥ 20%) Outros compartimentos grau 0-3 baseado no Banff
Kreepla, Vusser, Balaz, Navarro e Anglicheau	Escore cronico total de Banff	TG, MM, AT, FI, AS, AH, GS%x3	Banff
Losappio, Kreepla, Vusser, e Re	Escore de Remuzzi	GS, FI, AT, AH, AS	Banff
Vusser and Ibernon	Escore de dano crônico do doador	GS, AS, FI	GS 0 (< 10%), 1 (>10%),
Paolo	Escore de Karpinski	GS, AT, FI, AH, AS	Banff
Balaz	Escore de fibrose intersticial e espessamento fibroso	FI, AS	Banff
Kahu, Anglicheau, Ortiz, e Lehtonen	Índice de dano crônico do enxerto	GS, MM, FI, AT, AS	GS 0, 1 (1-15%), 2 (16-50%), 3 (> 50%) Outros compartimentos graduados de 0-3 com base no Banff
Kreepla e Munivenkatappa	Índice patológico de Maryland Aggregate	GS, AH, FPG, cicatriz, RPL	2xGS (se>15%)+ 4xAH + 4xPGF+ 3xcicatriz + 2xWLR (se>0.5) GS 0 se GS< 15%; WLR 0 se WLR <0.5
Lopes	Escore de dano crônico	GS, FI, AT, AS, AH	GS 0 (0%), 1 (1-10%), 2 (11-19%), 3 (>20%) Outros compartimentos graduados de 0-3 com base no Banff
Anglicheau	Escore de Remuzzi	GS, FI, AT, AS, AH	Todos compartimentos graduados de 0-3 com base no Banff
Urgate	Normal, leve, >leve	GS, FI, AT, AS, AH	" Mais que leve": > 10% GS; moderada ou severa FI; AT; arterioloesclerose hialina; AH
Howie	Index de dano cronico	Área cortical	% de cortex com dano crônico
Cosyns	Índice de lesão aguda ou cronica	CLI: GS, FI, TA, AS ALI: trombo, NTA, vacuolização, edema intersticial	1 (0-29%), 2 (30-59%), 3 (>60%)

GS, glomeruloesclerose; FI, fibrose intersticial; AT, atrofia tubular; AH, arterioloesclerose hiliana; AS, arterioesclerose; TG, glomerulite; MM, aumento de matriz mesangial; FPG, fibrose periglomerular; Cicatriz, presença de fibrose intersticial, atrofia tubular e glomerulosclerose; RPL, relação parede-lúmen arterial.

Fonte: American Journal of Transplantation 2015;15 p.1910

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COMPARAÇÃO DA ANÁLISE HISTOLÓGICA DE BIÓPSIAS RENAIS PRÉ-TRANSPLANTE ENTRE DOADORES FALECIDOS COM E SEM CRITÉRIOS EXPANDIDOS E SUA ASSOCIAÇÃO COM FUNÇÃO E SOBREVIDA DO ENXERTO.

Pesquisador: ELIZETE KEITEL

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 20996813.3.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericordia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 495.047

Data da Relatoria: 21/11/2013

Apresentação do Projeto:

Estudo de coorte retrospectivo,irá analisar biopsias renais pré-implante de doadores falecidos, avaliando o grau de alterações crônicas,quantificando as mesmas e depois correlacionando os achados com a sobrevida e a função do enxerto em 1 ano e em até 5 anos, provenientes do Serviço de Transplante da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, coletadas no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013,espera-se uma amostra de 500.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Analisar a prevalência de alterações histopatológicas em biópsias renais pré-implante de doadores falecidos com e sem critérios expandidos no serviço de patologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Comparar a função e a sobrevida do enxerto renal em um e cinco anos após o transplante de acordo com as alterações histológicas encontradas.

Objetivo Secundário: Avaliar a interferência dos parâmetros clínicos (idade do doador, incompatibilidade HLA, reatividade contra painel de células, presença de anticorpos HLA específicos contra o doador, tempo de isquemia fria, retardo na função do enxerto e episódios de rejeição no desfecho final. Analisar isoladamente as alterações nos compartimentos renais glomeruloesclerose, fibrose intersticial,

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245
Bairro: **CEP:** 90.050-170
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (513)303 -8804 **E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

atrofia
tubular e estreitamento vascular correlacionando cada item com a função renal em um ano e cinco anos pós -transplante. Tentar estabelecercritérios histopatológicos que se correlacionam com o prognóstico do transplante, ajudando a definir pontos
de corte para aceitar ou desprezar o órgão.Avaliar a freqüência de descarte de rins baseada nos achados histológicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos diretos para os pacientes estudados, visto que é um estudo retrospectivo e que não irá alterar a rotina ou conduta terapêutica. Também não ocorrerá manuseio de materiais biológicos.

Entre os possíveis benefícios do estudo consta a definição de critérios histopatológicos que se correlacionam com a evolução do transplante,auxiliando na decisão de aceitar ou recusar órgãos (rins) para transplante, em futuros receptores de órgãos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente projeto procura responder se as alterações crônicas encontradas nas biopsias renais pré-implante têm influência na sobrevida e na função do enxerto no pós-transplante. O delineamento do estudo esta de acordo e demais documentações como termo de confedencialidade e materiais biológicos também estão

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos adequados.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado pelo CEP da ISCMPA.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Término do projeto out/16.

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245
Bairro: **CEP:** 90.050-170
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (513)303 -8804 **E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

Continuação do Parecer: 495.047

PORTO ALEGRE, 16 de Dezembro de 2013

Assinador por:
José Geraldo Vernet Taborda
(Coordenador)

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245
Bairro: **CEP:** 90.050-170
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (513)303 -8804 **E-mail:** cep@ufcspa.edu.br