






Existe Ainda um Papel para a Citologia Urinária no Transplante Renal? Relato de Experiência em um Hospital Universitário

Ana Luisa Figueira Gouvêa^{1*} , Fabiana Rabe Carvalho² , Ana Lucia Rosa Nascimento³ ,
Rachel Ingrid Juliboni Cosendey⁴ , Camila de Melo Carvalho Nascimento² , Jorge Reis Almeida² 

1.Universidade Federal Fluminense  – Hospital Universitário Antônio Pedro – Departamento de Patologia – Niterói/RJ, Brasil. 2.Universidade Federal Fluminense  – Hospital Universitário Antonio Pedro – Laboratório Multiusuário de Apoio à Pesquisa em Nefrologia e Ciências Médicas – Niterói/RJ, Brasil. 3.Universidade Estadual do Rio de Janeiro  – Instituto de Biologia Roberto Alcântara – Departamento de Histologia e Embriologia – Rio de Janeiro/RJ, Brasil. 4.Universidade Estácio de Sá  – Instituto de Educação Médica – Campus Vista Carioca – Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

*Autor correspondente: anafigueira@id.uff.br

Editor de seção: Ilka Boin 

Recebido: 09 de setembro de 2023 | Aceito: 20 out. 2023

Como citar: Gouvêa ALF, Carvalho FR, Nascimento ALR, Cosendey RIJ, Nascimento CMC, Almeida JR. Existe Ainda um Papel para a Citologia Urinária no Transplante Renal? Relato de Experiência em um Hospital Universitário. BJT. 2023.26 (01):e3323. https://doi.org/10.53855/bjt.v26i1.532_PORT

RESUMO

Introdução: A citologia urinária tem sido utilizada como estratégia de monitoramento dos pacientes transplantados renais, que vivem sob crônica imunossupressão, por ser um método não invasivo e de baixo custo. A detecção precoce de infecções pode prevenir possíveis disfunções e perda do enxerto. No entanto, a sua utilização tem decrescido. **Métodos:** Realizamos um estudo prospectivo em amostras de urina provenientes de 29 pacientes consecutivos, submetidos ao transplante renal ao longo de um período contínuo de 17 meses, coletadas durante seu primeiro ano pós-transplante. Um mesmo técnico preparou as amostras por citocentrifugação, coloração de Papanicolaou e um único patologista as analisou. Amostras positivas para “*decoy cells*” (DCs) foram preparadas por dois outros técnicos, para análise por microscopia de contraste de fase, estudo ultraestrutural e imunofluorescência (antígeno T SV40). **Resultados:** Foram avaliadas 252 amostras de urina de 26 pacientes. Duas amostras consecutivas (0,8%) dentre cinco, de uma mesma paciente (3,8%), referentes à quarta e quinta semana pós-transplante, apresentaram lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; na amostra referente ao sexto mês pós-transplante foram detectadas apenas raras células epiteliais com atipias de significado indeterminado (0,4%); o posterior exame ginecológico da paciente e teste de Papanicolaou não revelaram alterações. Pseudohifas e esporos fúngicos foram encontrados em cinco amostras (2,0%) de quatro pacientes (15,4%). *Trichosporon* sp. foi identificado na urina de um desses pacientes. *Decoy cells* foram detectadas em 25 amostras (9,9%) de seis pacientes (23,1%). Dois pacientes tiveram eliminação sustentada de DCs; um deles, apresentando esfregaço de fundo sujo, desenvolveu Nefropatia associada ao poliomavírus. O estudo ultraestrutural das DCs mostrou partículas virais icosaédricas. A imunofluorescência (antígeno T SV40) foi positiva nos núcleos das DCs. A análise por microscopia de contraste de fase foi bem-sucedida em amostras com numerosas DCs. **Conclusão:** A citologia urinária sistemática após o transplante é útil na detecção de alguns sinais de infecção. Pacientes com eliminação sustentada de DCs e esfregaços de fundo sujo merecem atenção clínica especial. A microscopia eletrônica e a imunofluorescência (antígeno T SV40) são técnicas alternativas para detectar a reativação do poliomavírus. Os resultados sugerem que a citologia urinária ainda desempenha um papel no transplante renal.

Descritores: Análise do Sedimento Urinário; Transplante de Rim; Infecções Oportunistas; Diagnóstico; Citologia; Monitoramento.

Is There Still a Role for Urine Cytology in Kidney Transplantation? Experience Report in a Teaching Hospital

ABSTRACT

Introduction: Urinary cytology has been used as a monitoring strategy for kidney transplant patients, live under chronic immunosuppression, as it is a non-invasive and low-cost method. The early detection of infections can prevent possible dysfunction

and graft loss. However, its use has been decreased. **Methods:** We conducted a prospective study on voided urine samples from 29 consecutive patients undergoing kidney transplantation over a continuous period of 17 months, collected during their first-year post-transplantation. One technician prepared the samples by cytocentrifugation, Papanicolaou staining, and one pathologist analyzed them. Decoy cells (DCs) positive samples were prepared, by other two technicians, for contrast phase analysis, ultrastructural study, and immunofluorescence for SV40 T antigen. **Results:** We evaluated 252 urine samples from 26 patients. Two consecutive samples (0.8%) out of five, from the same patient (3.8%), referring to the fourth- and fifth-week post-transplant, showed low-grade squamous intraepithelial lesions; only rare epithelial cells with atypia of undetermined significance were detected (0.4%) in the sample corresponding to the sixth month post-transplant. The patient's subsequent gynecological examination and Pap smear revealed no changes. Pseudohyphae and fungus yeasts were found in five samples (2.0%) from four patients (15.4%). *Trichosporon* sp. was identified in the urine of one of these patients. Decoy cells were detected in 25 samples (9.9 %) from six patients (23.1%). Two patients had sustained DCs shedding; one of them, presenting dirty background smears, developed Polyomavirus-associated nephropathy. Ultrastructural study of DCs showed icosahedral viral particles. Immunofluorescence (SV40 T antigen) was positive in DCs nuclei. Analysis by contrast phase was successful in samples with numerous DCs. **Conclusion:** Systematic urinary cytology after transplantation helps detect some infection signs. Patients with sustained DCs shedding and dirty background smears deserve special clinical attention. Electron microscopy and immunofluorescence (SV40 T antigen) are alternative techniques to detect polyomavirus reactivation. The findings suggest that urinary cytology still plays a role in kidney transplantation.

Descriptors: Urinary Sediment Analysis; Kidney Transplantation; Opportunistic Infections; Diagnosis; Cytology; Biological Monitoring.

INTRODUÇÃO

Os pacientes transplantados renais estão expostos à ação de diversos patógenos devido ao seu estado de imunossupressão.^{1,2} As infecções podem causar disfunção crônica e perda do enxerto.^{3,4} A citologia de urina é uma técnica não invasiva e de baixo custo que favorece a realização de exames seriados.⁵⁻⁷ Ela pode oferecer informações importantes sobre a saúde do enxerto renal e, por isso, pode ser uma forma eficiente de monitorar esses pacientes, proporcionando a detecção de diferentes agentes infecciosos.⁸

A reativação do poliomavírus BK (BKV) pode ser diagnosticada pela detecção de "decoy cells" (DCs) em exames de urina.⁷⁻¹⁰ A identificação de DCs permite a seleção de pacientes mais propensos a desenvolver nefropatia associada ao BKV (BKVAN), uma condição que pode levar à perda da função do enxerto em até 5% dos pacientes de transplante renal.¹¹ Citomegalovírus (CMV), herpesvírus, papilomavírus humano e *Candida* sp. são outros patógenos que podem ser diagnosticados com eficácia na urina por meio do exame do sedimento.^{2,8,12,13}

No entanto, atualmente, a citologia urinária tem sido menos explorada nos centros de transplante, possivelmente devido à maior acessibilidade às técnicas de diagnóstico molecular. Nosso objetivo é investigar os achados citopatológicos urinários em um grupo de pacientes, durante o primeiro ano após o transplante renal.

MÉTODOS

Realizamos um estudo prospectivo em amostras de urina de 29 pacientes consecutivos submetidos ao transplante renal no Hospital Universitário Antonio Pedro, no Estado do Rio de Janeiro, Brasil, em um período de 17 meses consecutivos. As amostras de urina foram coletadas durante o primeiro ano após o transplante, em consultas de acompanhamento no ambulatório de transplante renal do Hospital Universitário Antonio Pedro. Três técnicos foram responsáveis pela preparação das amostras e um patologista as analisou.

Este protocolo de estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal Fluminense. Número de referência 24490913.9.0000.5243 (estudo: 506.290). O consentimento informado por escrito foi obtido de cada paciente para a publicação desta pesquisa e das imagens que a acompanham.

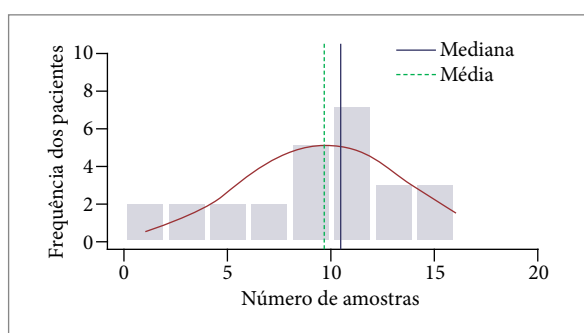
A primeira urina da manhã foi coletada, e uma alíquota de 15 ml foi imediatamente processada. A urina foi centrifugada a 3.000 rpm por dez minutos. O botão de sedimento foi suspenso em um pequeno volume de urina. Foram preparadas três lâminas de cada paciente, após a citocentrifugação a 900 rpm por três minutos. Os esfregaços de citospina foram fixados em álcool etílico e corados com coloração de Papanicolaou. As amostras foram analisadas para fungos e efeitos citopáticos virais. As DCs foram identificadas conforme a descrição de Singh et al.¹⁴ e avaliadas quantitativamente em dez campos contíguos de grande aumento (CGA), no esfregaço com o maior número de células.

As amostras que apresentavam apenas algumas células epiteliais (<5/cytospin) com alterações nucleares leves foram consideradas suspeitas, mas não diagnosticadas como DCs. Amostras positivas para DCs foram preparadas para análise de microscopia de contraste de fase: 10 ml de urina foram centrifugados a 2.000 rpm por cinco minutos e um esfregaço foi preparado com base numa

gota do sedimento. Duas amostras com DCs abundantes foram preparadas para estudo ultraestrutural e imunofluorescência indireta para o antígeno SV40 T. Estudo ultraestrutural: 1 ml de sedimento foi fixado em 1 ml de glutaraldeído a 5% em tampão cacodilato de sódio 0,2 M e incluído em resina Araldite, após o processamento. As grades foram preparadas com seções de 70 nm, contrastadas com acetato de uranila a 5% e citrato de chumbo. Imunofluorescência indireta: os esfregaços de citospin fixados foram incubados com anticorpo monoclonal de camundongo anti-SV-40, clone MRQ-4 (Cell Marque, Califórnia, EUA, diluição 1:200) e anticorpo secundário de cabra anti-IgG de camundongo conjugado com Alexa Fluor® Plus 488 (Invitrogen, EUA, diluição 1:200). As lâminas foram finalizadas com meio de montagem DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole).

RESULTADOS

Três dos 29 pacientes foram excluídos da análise, pois não contribuíram com amostras de urina, devido à morte de um deles e à perda do enxerto por trombose da veia renal em dois dos pacientes. Um total de 252 amostras de urina foi obtido de 26 pacientes (idade média de $44,3 \pm 14,5$). Quatorze (53,8%) eram do sexo masculino e doze (46,2%) do sexo feminino. As amostras de urina variaram de uma a 16 amostras por paciente, com uma média de $9,7 \pm 4,1$ amostras por paciente (Fig. 1).



Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 1. Distribuição de 252 amostras de urina de 26 pacientes

Um total de 207 amostras (82,1%) apresentou achados normais. As 45 restantes (17,9%) apresentaram anormalidades citológicas (Tabela 1): Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau em duas amostras consecutivas de uma paciente do sexo feminino no segundo mês (quarta e quinta semanas) pós-transplante. A mesma paciente teve duas amostras normais no primeiro mês pós-transplante e algumas células escamosas com atipias de significado indeterminado no sexto mês após o transplante.

Tabela 1. Anormalidades citológicas em amostras de urina de pacientes transplantados renais

Anormalidades citológicas	Amostras N = 252	Pacientes N = 26
Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau / Papilomavírus humano	2 (0,8 %)	1 (3,8 %)
Células escamosas com atipias de significado indeterminado	1 (0,4 %)	1 (3,8 %)
Inconclusivo para células decoy	8 (3,2 %)	5 (19,2 %)
Células decoy	25 (9,9 %)	6 (23,1 %)
Esporos de fungo	4 (1,6 %)	3 (11,5 %)
Pseudo-hifas e esporos de fungo	5 (2,0 %)	4 (15,4 %)

Fonte: Elaborado pelos autores.

Seis pacientes (23,1%) apresentaram amostras positivas para DCs, compreendendo 25 amostras (9,9%). Cinco pacientes (19,2%) apresentaram amostras com um número significativo de DCs (>10/10 CGA). Quatro deles (15,4%) apresentaram eliminação contínua de DCs (por mais de quatro semanas) e tiveram a primeira detecção de DCs nos primeiros três meses após o transplante.

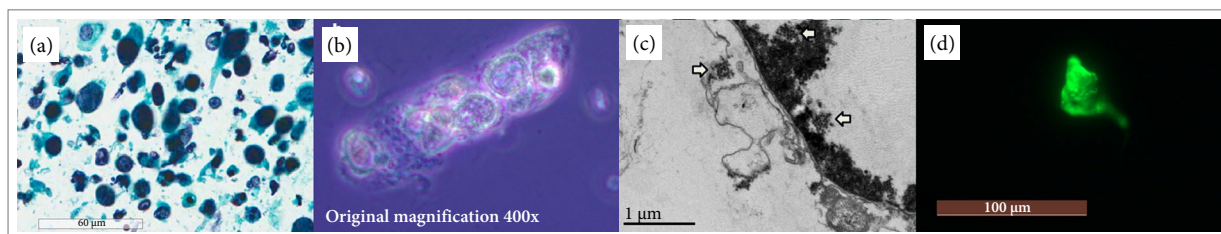
A microscopia de contraste de fase revelou DCs facilmente identificáveis, com um enorme núcleo em vidro fosco. Algumas DCs apresentaram corpúsculo de inclusão como uma região central escura e mal definida. A delicada área clara envolvendo o corpúsculo de inclusão, apresentada como um halo brilhante, era especialmente identificável quando o parafuso micrométrico do microscópio era girado. Observamos que a morfologia celular parecia estar mais preservada na microscopia de contraste de fase, com contornos celulares e nucleares bem definidos, quando comparada com as amostras correspondentes coradas pela técnica de Papanicolaou.

Cinco dos seis pacientes com eliminação de DCs tinham amostras com um fundo limpo, sem células inflamatórias ou detritos celulares, na coloração de Papanicolaou. Em contraste, o sexto paciente tinha muitas DCs em todas as suas 11 amostras de urina,

coletadas do terceiro mês ao primeiro ano após o transplante, apresentando um fundo sujo, cheio de leucócitos, detritos celulares (Fig. 2a) e cilindros de DCs, que também foram observados por microscopia de contraste de fase (Fig. 2b).

O exame ultraestrutural foi realizado em duas amostras diferentes desse mesmo paciente. A primeira amostra, no nono mês após o transplante, revelou DCs degeneradas e um elevado número de partículas virais icosaédricas isoladas ou agregadas no espaço extracelular, no citoplasma e no núcleo. As DCs mostraram núcleos enormes com cromatina aglomerada na periferia nuclear e partículas virais localizadas na porção central, em meio ao resíduo de cromatina fragmentada e rarefeita (Fig. 2c).

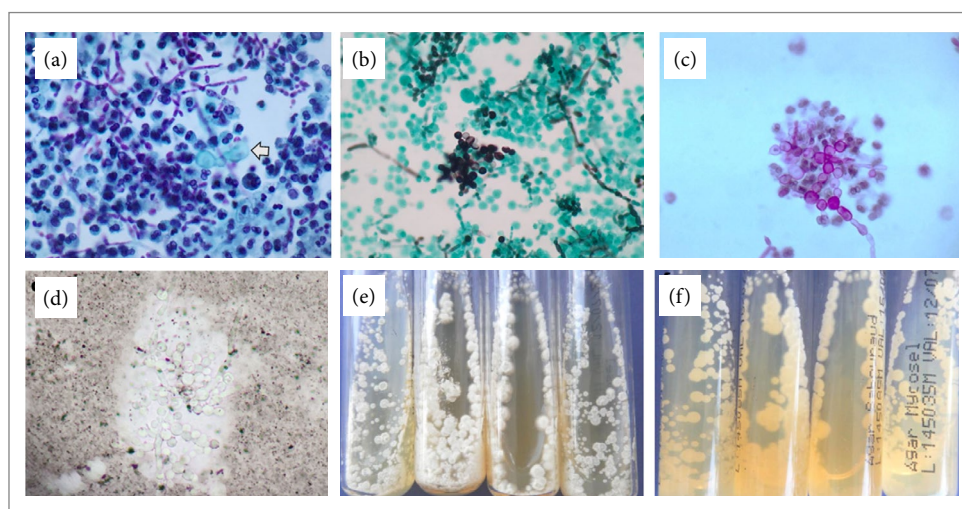
A segunda amostra, coletada um ano após o transplante, quando a BKVAN foi diagnosticada, mostrou um número maior de DCs que apresentavam sinais marcantes de degeneração e abundantes partículas virais intranucleares, por vezes, assumindo um padrão cristalóide, localizadas no centro ou na periferia do núcleo, próximas à membrana nuclear. O citoplasma revelou algumas mitocôndrias tumefeitas e partículas virais envolvidas nas membranas celulares. O espaço extracelular mostrou partículas virais isoladas ou dispostas em pequenos agregados pouco coesos entremeados por detritos celulares. A imunofluorescência indireta revelou DCs com dupla positividade nuclear para o DAPI e o antígeno SV40-T (Fig. 2d).



Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 2. a) Células Decoy em um esfregaço com fundo sujo - coloração de Papanicolaou; b) Cilindro de Células Decoy - microscopia de contraste de fase; c) Células Decoy, degeneradas com núcleos “vazios” e agregados virais (setas) - microscopia eletrônica de transmissão. d) Positividade nuclear de células Decoy para SV-40 – imunofluorescência.

Dois amostras do mesmo paciente, que apresentavam pseudo-hifas e esporos de fungo, mostraram alguns esporos arredondados, um pouco maiores do que os clássicos ovais, também presentes, às vezes dispostos em pequenos agregados, entremeadando pseudo-hifas abundantes, eosinofílicas ou refringentes, pouco ou não coradas pela coloração de Papanicolaou (fig. 3a). Esse padrão também foi observado com as colorações de Grocott e Ácido Periódico de Schiff (Fig. 3b, c). Os esporos arredondados mostraram um discreto halo no exame direto com a preparação da tinta da China (mostrado na Fig. 3d). A cultura em ágar Sabouraud 2% e ágar Mycosel revelou numerosas colônias de leveduras brancas e pregueadas, consistentes com *Trichosporon* sp (Fig. 3e, f). O sistema API 20 C AUX 5.0 (ControlLab, RJ) identificou *Trichosporon mucoides*.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 3. a) Pequenos agregados de esporos de fungo arredondados incolores (seta) - Coloração de Papanicolaou (400x); b) Pseudo-hifas e esporos de fungo - Grocott (400x); c) Pseudo-hifas e esporos de fungo - Coloração pelo Ácido Periódico de Schiff (400x); d) Esporos arredondados com um discreto halo no exame direto - Preparação com tinta da China; e) Numerosas colônias de leveduras brancas e pregueadas - Cultura em ágar Sabouraud 2% e ágar Mycosel; f) Reverso das colônias de leveduras incolor.

DISCUSSÃO

Vírus estão entre os agentes infecciosos oportunistas mais comuns em pacientes transplantados renais, geralmente resultantes da reativação de uma infecção latente do hospedeiro. A imunossupressão, a terapia antirrejeição, a inflamação e a lesão tecidual são condições que podem contribuir para a reativação viral após o transplante.^{1,2}

Encontramos DCs em 25 amostras (9,9%) de seis pacientes (23,1%). A eliminação de DCs no transplante renal varia entre 17,9% e 28,6% dos pacientes, em diferentes estudos,^{6,15-19} com a primeira detecção por volta do segundo e terceiro meses após o transplante^{16,17} até o quarto mês após o transplante.²⁰ De fato, quatro (66,7%) dos seis pacientes positivos para DCs começaram a eliminar DCs nos primeiros três meses após o transplante. Quando os prontuários foram revisados, observamos que todos os seis pacientes positivos para DCs apresentaram algum evento clínico antes do período de eliminação: dois pacientes foram submetidos a biópsias do enxerto, apresentando nefrotoxicidade por inibidor de calcineurina e rejeição aguda mediada por células T. Quatro pacientes apresentaram antigenemia positiva para CMV (pp65); um deles desenvolveu nefrite por CMV diagnosticada por biópsia do enxerto.

A paciente que apresentou reativação do HPV no segundo mês após o transplante desenvolveu disfunção do enxerto no primeiro mês após o transplante. A biópsia do enxerto foi suspeita de rejeição aguda mediada por células T com necrose tubular multifocal. Esses achados corroboram a proposição de que algumas condições predisõem à reativação viral no período pós-transplante. Seu exame ginecológico subsequente e o exame de Papanicolaou não apresentaram nenhuma anormalidade específica.

Quatro dos seis pacientes apresentaram eliminação sustentada de DCs. Dois deles se destacaram: um paciente apresentou uma média de 104 DCs/10 CGA em seis de suas amostras, durante 16 semanas, em um fundo de esfregaço limpo. O outro apresentou uma média de 71 DCs/10 CGA em oito de suas amostras, ao longo de 45 semanas, em um fundo sempre sujo, com leucócitos, hemácias e cilindros celulares e acelulares. Esse paciente foi o único a desenvolver BKVAN, diagnosticado um ano após o transplante, quando a biópsia do enxerto foi indicada, após um aumento abrupto da creatinina sérica. A presença de um fundo necroinflamatório em amostras de urina contendo DCs pode identificar com precisão os pacientes com nefrite ativa, embora essa observação não seja específica por si só.^{14,21} O valor preditivo negativo das DCs para BKVAN é de 100%, embora o valor preditivo positivo seja de cerca de 25%.^{6,22} O valor preditivo positivo pode ser aumentado se outras informações forem consideradas, como fundo de esfregaço sujo, função do enxerto, eliminação sustentada de DCs (mais de seis semanas) e detecção de cilindros de DCs.^{6,14,23,24}

A identificação de DCs usando microscopia de contraste de fase foi destacada como uma estratégia mais eficaz do que o exame citopatológico convencional, em termos de custo e tempo, nas mãos de profissionais treinados.²⁵ A microscopia de contraste de fase das amostras com muitas DCs nos deu a oportunidade de treinar e ganhar experiência na identificação de DCs. Essa técnica revelou-se de simples execução e fácil detecção das alterações citológicas por um profissional treinado. Poloni et al.²⁶ enfatizam o valor do reconhecimento da morfologia dos macrófagos, que pode ser bastante variável e podem ser confundidos com DCs, por um profissional menos experiente. Para nós, o ajuste fino com o parafuso micrométrico do microscópio foi de grande ajuda para definir o contorno nuclear e observar o delicado halo refringente, observado ao redor da maioria das inclusões nucleares.

A imunofluorescência e a microscopia eletrônica são técnicas com boa correlação com o exame citopatológico na detecção de antígenos de DCs e partículas virais. Elas podem ser usadas em rotinas diagnósticas, especialmente em casos com pouca celularidade ou falta de dados conclusivos para as DCs.^{21,27} Em nossa experiência, a microscopia de fluorescência com o marcador SV40 para poliomavírus foi eficaz na detecção de antígenos virais. O uso de DAPI foi importante para a identificação nuclear e o controle da localização do sinal fluorescente, para evitar interpretações errôneas com depósitos inespecíficos. Realizamos exame ultraestrutural em uma amostra de urina de um paciente no curso de BKVAN. A microscopia eletrônica do sedimento urinário tem sido considerada uma técnica não invasiva para o diagnóstico de BKVAN pela detecção de “*Haufen*”, definidos como agregados virais semelhantes a cilindros de poliomavírus;²⁸ no entanto, usamos um método padrão para a preparação da amostra, não a técnica de contrastação negativa, com os detalhes técnicos específicos desenvolvidos por Singh et al.²⁸. Além disso, os agregados virais amoldados que encontramos eram pouco coesos e associados a detritos citoplasmáticos, contrastando com a definição de “*Haufen*”.

Os fungos, especialmente os do gênero *Candida*, são importantes agentes causadores de infecção no trato urinário em pacientes pós-transplante. Selvaggi⁸ relatou *Candida* sp. em 3,2% de 7116 amostras urinárias de pacientes transplantados renais. Na maioria das vezes, o tratamento é inútil devido à baixa repercussão clínica.²⁹ Encontramos nove amostras (3,6%) com esporos de fungo morfológicamente sugestivos de *Candida* sp. Encontramos uma amostra com esporos de formato ligeiramente diferentes associados a pseudo-hifas abundantes.

Foi a única submetida à cultura, caracterizando o crescimento de *Trichosporon mucoides*. O *Trichosporon* spp. tem sido considerado um agente oportunista emergente e pode representar a segunda ou terceira infecção por levedura não *Candida* mais comum, causando doença invasiva em pacientes com câncer hematológico³⁰ ou em outros contextos de imunossupressão, transplante de órgãos e várias condições de doenças debilitantes.^{31,32}

Os fatores de risco para esse tipo de infecção são semelhantes aos da *Candida* sp. e incluem neutropenia, imunossupressão e perda da integridade da superfície da mucosa. A infecção da corrente sanguínea, às vezes combinada com pneumonia e/ou lesões

cutâneas, é uma característica clínica comum.³² O paciente foi tratado com fluconazol e itraconazol, mas evoluiu com infecção respiratória, diminuição do nível de consciência e morte. É muito difícil distinguir morfológicamente os gêneros *Candida* e *Trichosporon*. A microscopia eletrônica e colorações especiais, como o azul de Alcian e o ferro coloidal, podem ajudar a distingui-los em amostras de tecido;³³ entretanto, os critérios são difíceis de aplicar e reproduzir. Os testes microbiológicos são indicados para classificar o fungo e escolher o medicamento mais eficaz em casos com sinais clínicos de infecção do trato urinário.

CONCLUSÃO

Os resultados indicam que os primeiros seis meses após o transplante parecem ser críticos em termos de reativação de infecções virais latentes; daí a importância do monitoramento urinário sistemático, especialmente durante esse período.

A eliminação sustentada de DCs e os esfregaços com um fundo citológico sujo podem indicar um risco de desenvolvimento de BKVAN, mesmo na ausência de disfunção clínica do enxerto.

O exame ultraestrutural e a imunofluorescência para o antígeno SV-40 no sedimento urinário são técnicas alternativas para detectar a reativação do BKV.

Os testes microbiológicos são importantes em amostras positivas para fungos de pacientes com indicações clínicas de tratamento, apesar dos aspectos morfológicos do patógeno. Eles são essenciais para classificar corretamente o fungo e selecionar a medicação adequada.

A citologia da urina é um instrumento eficaz para o diagnóstico de reativação viral em pacientes transplantados renais, especialmente BKV e HPV, bem como para a detecção de fungos geniturinários, que podem ser ameaças importantes à saúde do enxerto.

Em conjunto, nossos achados sugerem que ainda há um papel para a citologia urinária no transplante renal.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Substanciais contribuições científicas e intelectuais para o estudo: Gouvêa ALF, Almeida JR, Carvalho FR, Nascimento ALR, Cosendey RIJ, Nascimento CMC; **Conception and design:** Gouvêa ALF, Almeida JR; **Data analysis and interpretation:** Gouvêa ALF, Almeida JR, Carvalho FR; **Article writing:** Gouvêa ALF, Carvalho FR; **Critical revision:** Gouvêa ALF, Almeida JR, Carvalho FR, Nascimento ALR, Cosendey RIJ, Nascimento CMC; **Final approval:** Gouvêa ALF, Almeida JR, Carvalho FR, Nascimento ALR, Cosendey RIJ, Nascimento CMC.

DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE DE DADOS

Todos os dados gerados ou analisados durante este estudo estão incluídos neste artigo. Outras dúvidas podem ser encaminhadas ao autor correspondente.

FINANCIAMENTO

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro

<https://doi.org/10.13039/501100004586>

Projeto No: 26/111.702/2013.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Instituto de Biologia da Universidade Federal Fluminense por permitir o uso do microscópio eletrônico de transmissão JEM 1011 e o apoio técnico do biólogo Alan Moraes para operar e fotografar. Também agradecemos a Anna Karoline Fausto da Silva, pelas reações imuno-histoquímicas para SV40 T-ag, a Marcos Alegria, pela ajuda com a análise em microscópio de contraste de fase, ao Dr. Jeferson Carvalhaes de Oliveira pela cultura de fungos, à Divisão de Previsão Numérica - Centro de Hidrografia da Marinha pela criação do gráfico na figura 1, e aos Drs. Paulo Alexandre Menezes e Magda Magalhães Santos, médicos assistentes dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Cukuranovic J, Ugrenovic S, Jovanovic I, Visnjic M, Stefanovic V. Viral infection in renal transplant recipients. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:820621. <https://doi.org/10.1100/2012/820621>
2. Leon RM, Ranzi AD, Fardin GS, Keitel E, Brackmann RL, Prolla JC, et al. Immunosuppression and the occurrence of HPV in kidney transplant patients verified by urinary cytology. *J Bras Patol E Med Lab*. 2016;52:25–30. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20160009>
3. Dupont PJ, Manuel O, Pascual M. Infection and chronic allograft dysfunction. *Kidney Int*. 2010;78:S47–53. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.423>
4. Masutani K. Viral infections directly involved in kidney allograft function. *Nephrol Carlton Vic*. 2018;23 Suppl 2:31–7. <https://doi.org/10.1111/nep.13285>
5. Chatterjee P, Mathur SR, Dinda AK, Guleria S, Mahajan S, Iyer VK, et al. Analysis of urine sediment for cytology and antigen expression in acute renal allograft rejection: an alternative to renal biopsy. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(5):816–24. <https://doi.org/10.1309/ajcpqfz0gelh5zpn>
6. Nিকেleit V, True K, Detwiler R, Kozłowski T, Singh H. Risk assessment for polyomavirus nephropathy using urine cytology and the detection of decoy cells: cheap and efficient. *Transplantation*. 2012;94(7):e42–44; author reply e45. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e31826784d8>
7. Tummidi S, Kothari K, Agnihotri M, Naik L, Rojekar A. Diagnostic utility of urine cytology in detection of decoy cells in renal transplant patients: Report of five cases and review of literature. *Diagn Cytopathol*. 2020;48(3):222–7. <https://doi.org/10.1002/dc.24337>
8. Selvaggi SM. Cytologic detection of concurrent infectious agents in urines from renal transplant patients. *Diagn Cytopathol*. 2010;38(8):549–50. <https://doi.org/10.1002/dc.21243>
9. Vidas Z, Misić M, Pacić A, Jurenc F, Knotek M, Kardum-Skelin I. The value of urinary decoy cells finding in patients with kidney transplantation. *Coll Antropol*. 2010 [cited 2023 Mar 22];34(1):153–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20432744/>
10. Ranzi AD, Introíni GO, Prolla JC, Brackmann R, Bassani NC, Pasqualotto AC, et al. Correlation between the presence of degenerated inclusion-bearing cells in voided urine samples and the occurrence of polyomavirus infection. *Cytopathol Off J Br Soc Clin Cytol*. 2017;28(2):103–8. <https://doi.org/10.1111/cyt.12358>
11. Bohl DL, Brennan DC. BK virus nephropathy and kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2007;2 Suppl 1:S36–46. <https://doi.org/10.2215/cjn.00920207>
12. Siddig EE, Mohamed NS, Ali ET, Mohamed MA, Muneer MS, Munir A, et al. Urine cytological examination: an appropriate method that can be used to detect a wide range of urinary abnormalities [Internet]. *F1000Research*; 2019 [cited 2023 Mar 22]. Disponível em: <https://f1000research.com/articles/8-1878>
13. Pajenda S, Kapps S, Gerges D, Hoermann G, Wagner L, Buchtele N, et al. Cytomegalovirus in urinary sediment in patients with acute kidney injury. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):169. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02377-z>
14. Singh HK, Bubendorf L, Mihatsch MJ, Drachenberg CB, Nিকেleit V. Urine Cytology Findings of Polyomavirus Infections. Em: Ahsan N, organizador. *Polyomaviruses and Human Diseases* [Internet]. New York, NY: Springer; 2006 [citado 23 de março de 2023]. p. 201–12. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponível em: https://doi.org/10.1007/0-387-32957-9_15
15. Geramizadeh B, Roozbeh J, Malek-Hosseini SA, Azarpira N, Ayatollahi M, Salahi H, et al. Urine cytology as a useful screening method for polyoma virus nephropathy in renal transplant patients: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2006;38(9):2923–5. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.08.177>
16. Thamboo TP, Jeffery KJM, Friend PJ, Turner GDH, Roberts ISD. Urine cytology screening for polyoma virus infection following renal transplantation: the Oxford experience. *J Clin Pathol*. 2007;60(8):927–30. <https://doi.org/10.1136/jcp.2006.042507>
17. Chakera A, Dyar OJ, Hughes E, Bennett S, Hughes D, Roberts ISD. Detection of polyomavirus BK reactivation after renal transplantation using an intensive decoy cell surveillance program is cost-effective. *Transplantation*. 2011;92(9):1018–23. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e318230c09b>
18. Funahashi Y, Kato M, Fujita T, Ishida S, Mori A, Gotoh M. Association Between the Polyomaviruses Titers and Decoy Cell Positivity Rates After Renal Transplantation. *Transplant Proc*. abril de 2016;48(3):921–3. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.02.045>
19. Maia TMC, Silva SFR, Silva SL, Holanda MC, Nascimento JM, Ferreira MVP. Polyomavirus-infected decoy cells in cytocentrifuged urine cytology specimens from renal transplant recipients. *Acta Cytol*. 2011;55(5):445–8. <https://doi.org/10.1159/000329625>
20. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2002;347(7):488–96. <https://doi.org/10.1056/nejmoa020439>

21. Drachenberg RC, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Ramos E, Fink JC, Wali R, et al. Morphological spectrum of polyoma virus disease in renal allografts: diagnostic accuracy of urine cytology. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2001 [cited 2023 Mar 22];1(4):373–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12099383/>
22. Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2015;30(2):209–17. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu023>
23. Chen TW, Chen CY, Lin NC, King KL, Wu TH, Yang WC, et al. How to Improve the Positive Predictive Value of Urinary Decoy Cell Surveillance for Polyomavirus BK-Associated Nephropathy in Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc*. 2016;48(3):924–8. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.02.044>
24. Sekito T, Araki M, Yoshinaga K, Maruyama Y, Sadahira T, Nishimura S, et al. Presence of decoy cells for 6 months on urine cytology efficiently predicts BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Int J Urol*. 2021;28(12):1240–6. <https://doi.org/10.1111/iju.14679>
25. Fogazzi GB, Cantú M, Saglimbeni L. “Decoy cells” in the urine due to polyomavirus BK infection: easily seen by phase-contrast microscopy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2001;16(7):1496–8. <https://doi.org/10.1093/ndt/16.7.1496>
26. Poloni JAT, Pinto GG, Giordani MSB, Keitel E, Inocente N, Voegeli CF, et al. Bright Field Microscopy to Detect Decoy Cells Due to BK Virus Infection in the Fresh and Unstained Urine Sediment in Kidney Allograft Recipients. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(6):1044–50. <https://doi.org/10.1002/jcla.21978>
27. Nankivell BJ, Renthawa J, Jeffreys N, Kable K, O’Connell PJ, Chapman JR, et al. Clinical Utility of Urinary Cytology to Detect BK Viral Nephropathy. *Transplantation*. 2015;99(8):1715–22. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000000642>
28. Singh HK, Reisner H, Derebail VK, Kozlowski T, Nickeleit V. Polyomavirus Nephropathy: Quantitative Urinary Polyomavirus-Haufen Testing Accurately Predicts the Degree of Intrarenal Viral Disease. *Transplantation*. 2015;99(3):609–15. <https://doi.org/10.1097%2FTP.0000000000000367>
29. Delgado J, Calvo N, Gomis A, Pérez-Flores I, Rodríguez A, Ridaio N, et al. Candiduria in renal transplant recipients: incidence, clinical repercussion, and treatment indication. *Transplant Proc*. 2010;42(8):2944–6. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.08.019>
30. Colombo AL, Padovan ACB, Chaves GM. Current knowledge of *Trichosporon* spp. and Trichosporonosis. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(4):682–700. <https://doi.org/10.1128/cmr.00003-11>
31. Iken M, Belkouch A, Bellarj B, Naoui H, Boumhil L, El Bouti A, et al. A rare case of urinary tract infection due to *Trichosporon asahii* in a diabetic patient. *Pan Afr Med J*. 2015;20:127. <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.20.127.6152>
32. de Almeida Júnior JN, Hennequin C. Invasive *Trichosporon* Infection: a Systematic Review on a Re-emerging Fungal Pathogen. *Front Microbiol*. 2016;7:1629. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01629>
33. Obana Y, Sano M, Jike T, Homma T, Nemoto N. Differential diagnosis of trichosporonosis using conventional histopathological stains and electron microscopy. *Histopathology*. 2010;56(3):372–83. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2010.03477.x>