

Análise histopatológica de biópsias pré-implante de rim de doadores: associação com a sobrevida e função do enxerto um ano após o transplante

Authors

Karla Lais Pêgas^{1,5}
 Karine Michel²
 Valter Duro Garcia¹
 João Goldani¹
 Antônio Bittar¹
 Daniela Seelig¹
 Eduardo Cambuzzi^{3,4}
 Elizete Keitel^{1,5}

¹ Santa Casa de Porto Alegre.

² Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

³ Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

⁴ Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

⁵ Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA) - Programa de Pós-graduação em Patologia.

Submitted on: 12/09/2013.

Approved on: 12/09/2013.

Correspondence to:

Karla Lais Pêgas.
 Santa Casa de Porto Alegre - Laboratório de Patologia.
 Rua Sarmiento Leite, nº 187,
 2º andar. Porto Alegre, RS, Brasil.
 CEP: 90050-170.
 E-mail: lfp.voy@terra.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20140029

RESUMO

Introdução: A biópsia renal pré-implante é uma ferramenta na decisão de utilização de enxertos de doadores falecidos com critérios expandidos, implantação de um ou dois rins e comparação com biópsias pós-transplante. O papel de alterações histopatológicas nos compartimentos renais tem mostrado resultados conflitantes como fator prognóstico na sobrevida e função do enxerto. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de alterações crônicas nas biópsias pré-implante de enxertos renais e a associação dos achados com a função e sobrevida do enxerto em um ano pós-transplante. **Métodos:** Foram analisadas 110 biópsias entre 2006 e 2009 na Santa Casa de Porto Alegre, englobando doadores vivos, falecidos ideais e com critérios expandidos. A pontuação foi conforme critérios sugeridos por Remuzzi. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi calculada pela fórmula MDRD resumida. **Resultados:** Não houve diferença estatística na sobrevida do enxerto de doadores estratificados conforme Remuzzi. A TFG apresentou associação significativa com os escores totais nos grupos com alterações leves e moderadas e nos compartimentos renais isoladamente, pela análise univariada. O modelo multivariado encontrou associação com a presença de arteriosclerose, glomeruloesclerose, rejeição aguda e retardo na função do enxerto. **Conclusão:** As alterações crônicas renais pré-transplante não tiveram influência na sobrevida do enxerto em um ano pós-transplante no nosso estudo. Arteriosclerose e glomeruloesclerose, em qualquer grau, são preditores de TGF pior no mesmo período. Retardo na função do enxerto e rejeição aguda são fatores prognósticos independentes.

Palavras-chave: biópsia; prognóstico; rejeição de enxerto; taxa de filtração glomerular; transplante de rim.

INTRODUÇÃO

O transplante renal é um tratamento com boa relação custo/benefício, responsável por aumentar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes com doença renal terminal. Nos Estados Unidos estima-se que o número de pessoas com insuficiência renal crônica que se beneficiariam com um transplante está crescendo a uma taxa de 7% a 8% ao ano.¹ No Brasil, cerca de 80.000 pacientes com doença renal crônica estão atualmente em diálise. Apenas 1/4 destes pacientes chegam a obter um transplante.² Isto se deve principalmente à discrepância entre o número de pacientes em lista de espera e o pequeno número de órgãos disponíveis.³

Conseqüentemente, os critérios para o aceite de rins para transplante foram estendidos, permitindo o uso de órgãos que, há alguns anos, teriam sido descartados. Isto levou a um aumento no número de transplantes renais com enxertos considerados como de qualidade sub-ótima, atualmente regulamentados pelos critérios da UNOS.⁴⁻⁶ As biópsias renais pré-implante desempenham um importante papel na definição da integridade estrutural e da reserva funcional das peças renais.^{7,8} Diferentes algoritmos baseados em parâmetros histológicos foram propostos para avaliar os rins a partir dos critérios expandidos de doação.⁸⁻¹¹ Em biópsias realizadas de acordo com o protocolo, glomeruloesclerose, fibrose intersticial e arteriosclerose estão associadas a função renal inferior no longo prazo.^{12,13}

O presente estudo tem por objetivo avaliar como as alterações histológicas observadas nas biópsias pré-implante podem interferir no desfecho clínico

do transplante renal e na sobrevida do enxerto, em uma coorte retrospectiva que inclui doadores vivos, doadores falecidos considerados ideais e doadores falecidos com critérios expandidos. Os critérios clínicos que podem contribuir para o desfecho, como idade do doador, compatibilidade HLA, tempo de isquemia fria, função tardia do enxerto e episódios de rejeição também foram analisados.

MÉTODO

Cento e dez biópsias pré-implantes de doadores foram analisadas no serviço de transplantes da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. As biópsias foram feitas de janeiro de 2006 a agosto de 2009. Vinte e sete biópsias foram de doadores vivos, 47 de doadores falecidos ideais e 36 de doadores com critérios expandidos de acordo com a UNOS.

As doenças de base observadas nos receptores foram hipertensão arterial sistêmica (15,4%), doença familiar (14,4%), glomerulopatia (13,6%), *diabetes mellitus* (9,0%), indeterminada (40%) e outras (7,2%).

O esquema de imunossupressão foi principalmente combinado: 43,6% dos pacientes receberam Tacrolimus, 30,9% Ciclosporina, 90,0% Micofenolato Mofetil, 0,9% Azatioprina e 10,9% m-TORi. Trinta e dois pacientes (29,1%) foram tratados com medicamentos diferentes de inibidores de calcineurina em seu esquema de imunossupressão. Outros 30,1% fizeram indução com Basiliximab (23,3%) e Daclizumab (1,8%). Episódios de rejeição aguda foram tratados com pulsoterapia com corticosteróides e os casos corticorresistentes com OKT3 ou Timoglobulina.

A taxa de filtração glomerular (TFG) ao final do primeiro ano de pós-transplante de cada receptor foi calculada usando a fórmula abreviada do MDRD (*Modified Diet Renal Disease*) e correlacionada com os resultados da biópsia do doador. Os doadores foram subdivididos em vivos, falecidos ideais e falecidos com critério expandido e estratificados por faixa etária em grupos de indivíduos com menos de 60 ou 60 anos ou mais de idade. A TFG também foi correlacionada com o número de incompatibilidades HLA (0-6), tempo de isquemia (> ou < 24 horas), episódios de rejeição aguda (sim ou não) e função tardia do enxerto (presente ou ausente).

O teste do qui-quadrado foi utilizado para analisar as variáveis categóricas. As médias entre dois grupos foram analisadas por meio do teste *t* de *Student* e as médias entre três grupos foram avaliadas por análise de variância (ANOVA). A sobrevida do enxerto foi estimada pelo método de Kaplan-Meier e comparada pelo teste de Log Rank. Para controlar fatores confundentes e avaliar os indicadores associados à TFG, foi aplicado um modelo de regressão linear múltipla com critério de extração backward. Significância estatística foi considerada para $p < 0,05$.

AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

As biópsias de doadores com critérios expandidos foram retiradas em forma de cunha e submetidas a exame transoperatório de congelação para avaliar a viabilidade do órgão. As amostras de doadores vivos foram obtidas por biópsia de agulha sem congelação.

Todas as amostras foram fixadas em formol a 10% e submetidas a processamento histológico convencional. Biópsias sem glomérulos foram excluídas do estudo.

As biópsias foram analisadas segundo os critérios descritos por Remuzzi,¹⁴ avaliando o grau de glomerulosclerose, atrofia tubular, fibrose intersticial e espessamento arterial e arteriolar. O escore dessas variáveis foi considerado da seguinte forma: ausência de alterações = 0 pontos; alterações leves (menos de 20%) = 1 ponto; alterações moderadas (entre 20% e 50%) = 2 pontos; e alterações acentuadas (mais de 50%) = 3 pontos. A pontuação final varia de 0 a 12, com alterações histopatológicas leves sendo aquelas com score entre 0 e 3, moderadas entre 4 e 6 e acentuadas entre 7 e 12.

RESULTADOS

A população do estudo foi constituída por 110 receptores de transplante renal subdivididos em 27 doadores vivos, 47 doadores falecidos ideais e 36 doadores falecidos com critérios expandidos. As características dos doadores e os achados histopatológicos gerais são exibidos nas Tabelas 1 e 2.

Quanto ao escore histopatológico, houve uma diferença significativa entre o escore total dos enxertos de doadores falecidos e doadores vivos. O percentual de doadores falecidos no grupo com alterações patológicas leves (0-3 pontos) foi de 44,6% (37 de

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DE DOADORES E RECEPTORES

	Todos os doadores (n = 110)	Doadores falecidos (n = 83)	Doadores vivos (n = 27)	<i>p</i>
Idade média do doador/DP - (mediana)	46,99 ± 13,14 (48,00)	49,02 ± 13,57 (52,00)	40,74 ± 9,43 (41,00)	0,004
Sexo do doador (% homens)	59 (53,6%)	47 (56,6%)	12 (44,4%)	0,189
Idade média do receptor/DP - (mediana)	46,01 ± 13,69 (50,00)	49,37 ± 12,06 (52,00)	35,67 ± 13,44 (33,00)	< 0,001
Sexo do receptor (% homens)	72 (65,1%)	55 (66,2%)	17 (62,9%)	0,463
Tempo de isquemia fria (h) média/DP - (mediana)		20,54 ± 5,16 (20,50)	-	
Função renal tardia (%)	63 (57,3%)	61 (73,5%)	2 (7,4%)	< 0,001
Rejeição aguda (%)	33 (30,0%)	25 (30,1%)	8 (29,6%)	0,583
HLA (nº antígenos) média/DP (mediana)	3,19 ± 1,23 (3,00)	3,12 ± 1,05 (3,00)	3,41 ± 1,69 (3,00)	0,298
Teste hipersensibilidade (%) > 50%	2 (1,8%)	2 (2,4%)	0	0,568
Critérios para limítrofe		36 (43,3%)	-	

TABELA 2 DADOS DE ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS GERAIS

	Média e DP	Mediana/Variação
Nº de glomérulos	57,84 ± 33,54	51,50 (2-145)
Escore de Remuzzi	2,90 ± 2,13	3 (0-8)
Glomeruloesclerose	0,80 ± 0,64	1 (0-3)
Fibrose intersticial	0,70 ± 0,56	1 (0-2)
Atrofia tubular	0,65 ± 0,56	1 (0-2)
Constricção vascular	0,78 ± 0,83	1 (0-3)

83 doadores), enquanto o de doadores vivos foi de 85,2% (23 de 27 doadores). Quarenta e um doadores falecidos (49,4%) satisfizeram os critérios para alterações histopatológicas moderadas (4 a 6 pontos) em comparação a quatro doadores vivos (14,8%). Cinco doadores falecidos (6,0%) apresentaram alterações histopatológicas acentuadas (7 a 12 pontos) em comparação a nenhum doador vivo ($p = 0,001$). Os escores individualizados de glomeruloesclerose, fibrose intersticial, atrofia tubular e arteriosclerose também foram comparados entre doadores vivos e falecidos, explicitando diferenças significativas em cada compartimento isolado.

Os enxertos de 97 dos 110 pacientes estudados ainda apresentavam boa função um ano após o transplante. A distribuição destes receptores segundo o escore de biópsia pré-implante e TFG média para cada grupo é mostrada na Tabela 3.

A probabilidade de sobrevida acumulada dos enxertos um ano após o transplante na população estudada, estratificada de acordo com os três grupos

TABELA 3 ESCORE ESTRATIFICADO PARA O GRUPO TODO E TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR UM ANO APÓS O TRANSPLANTE

Escore total	N	%	TFG ml/min (m/DP)
Leve (0-3) ^a	54	55,67%	49,69 ± 16,91
Moderado (4-6) ^b	40	41,23%	40,69 ± 13,36
Acentuado (7-12) ^c	3	3,09%	44,30 ± 13,68

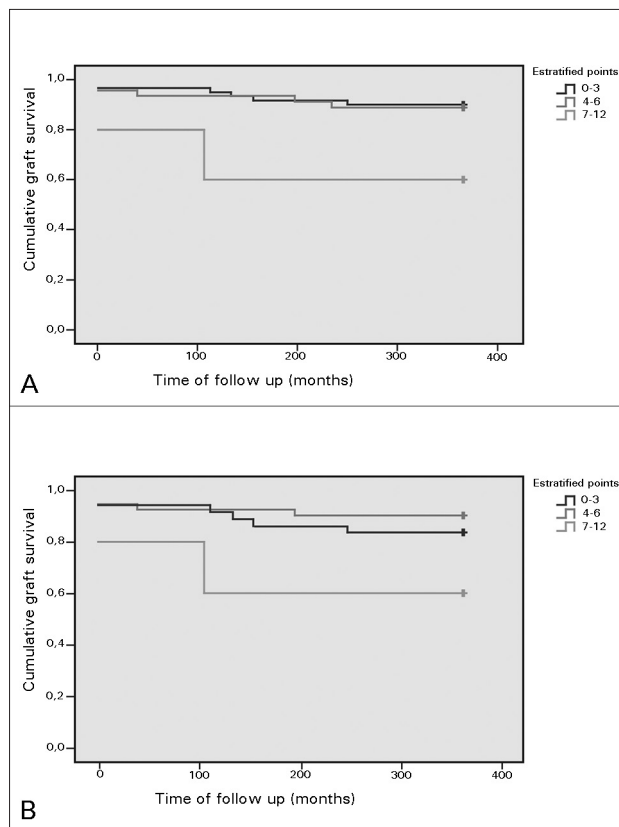
$p = 0,006$ a x b; $p = 0,358$ a x c; $p = 0,698$ b x c.

de escores histopatológicos - leve, moderado e acentuado - (Figura 1A) foi de 90%, 88,9% e 60%, respectivamente (Log Rank $p = 0,079$). Quando apenas a sobrevida acumulada dos enxertos de doadores falecidos foi analisada para os mesmos grupos (Figura 1B), os valores foram 83,8%, 90,2% e 60% (Log Rank $p = 0,132$). A sobrevida acumulada dos enxertos de doadores vivos foi de 100% e 75% nos grupos leve e moderado, respectivamente (Log Rank $p = 0,016$).

A avaliação da TFG um ano após o transplante, calculada pela fórmula abreviada do MDRD nos diferentes grupos de acordo com o número total de pontos do escore histopatológico, apresentou uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo com alterações histopatológicas leves ($n = 54$) e o grupo com alterações moderadas ($n = 40$) ($p = 0,006$). Não houve diferença significativa entre o grupo com alterações acentuadas e os demais (Tabela 3).

Quando a TFG foi comparada entre os receptores de rins de doadores vivos ($n = 26$, TFG = 54,26 +/- 14,52 ml/min) e falecidos ($n = 71$, TFG = 42,72 +/- 15,34 ml/min),

Figura 1. Sobrevida do enxerto segundo escores histopatológicos em transplantes com doadores vivos e falecidos. Figura 1A: Log Rank $p = 0,079$ apenas com enxertos de doadores falecidos; Figura 1B: Log Rank $p = 0,132$.



independente de critérios histopatológicos, foi revelada diferença estatisticamente significativa ($p = 0,001$). A comparação entre grupos de doadores falecidos com critérios expandidos ($n = 32$, TFG = $38,23 \pm 13,20$ ml/min) e critério ideal ($n = 39$, TFG = $46,40 \pm 16,14$ ml/min) também resultou em diferença significativa ($p = 0,022$).

Os doadores foram separados em grupos com idade menor que 60 anos e idade maior ou igual a 60 anos ($n = 15$, TFG = $36,26 \pm 14,84$ ml/min) e analisados com relação aos valores de TFG. A TFG foi significativamente maior no grupo com idade inferior a 60 anos ($n = 82$, TFG = $47,56 \pm 15,57$ ml/min), ($p = 0,011$).

Presença de rejeição aguda e função tardia do enxerto apresentaram correlação estatística com a TFG ($p = 0,002$ e $0,001$, respectivamente). Por outro lado, o tempo de isquemia fria e incompatibilidades HLA não apresentaram correlação estatística significativa.

Alterações analisadas nos compartimentos renais (glomeruloesclerose, fibrose intersticial, atrofia tubular e espessamento fibroso da íntima) foram correlacionadas isoladamente com função renal (Tabela 4). Nenhuma

biópsia apresentou mais de 50% de glomeruloesclerose e nenhum rim transplantado apresentou escores de fibrose intersticial e atrofia tubular superiores a 2.

Os escores de glomeruloesclerose, fibrose intersticial, atrofia tubular e arteriosclerose também foram agrupados separadamente em duas variáveis - ausência de alterações ou presença de alterações, sendo a última a soma dos grupos com alterações leves, moderadas e acentuadas. Quando assim considerada, a diferença da TFG média entre todos os grupos foi significativa ($p < 0,001$, $p = 0,001$ e $p = 0,002$, respectivamente). Os escores, da mesma forma, foram também estratificados em dois graus: alterações leves [(0-3), TFG = $49,69 \pm 16,91$ ml/min]; e alterações moderadas e acentuadas [(4-12), GFR = $40,94 \pm 13,25$ ml/min], ($p = 0,005$).

Após o ajuste usando o modelo multivariado na amostra total, as variáveis que permaneceram associadas à TFG foram arteriosclerose ($p = 0,038$), presença de rejeição aguda ($p = 0,005$), função tardia do enxerto ($p = 0,024$) e glomeruloesclerose ($p = 0,029$). A análise multivariada também foi realizada apenas para doadores falecidos, mostrando uma correlação significativa com arteriosclerose ($p = 0,010$), rejeição aguda ($p = 0,020$) e função renal tardia ($p = 0,049$).

DISCUSSÃO

No presente estudo foram analisadas biópsias de doadores falecidos com critérios expandidos, doadores falecidos ideais e doadores vivos. As biópsias de doadores vivos foram realizadas de acordo com os protocolos de estudos clínicos.^{15,16} Todos os doadores falecidos com critérios expandidos do estudo foram submetidos a exame transoperatório de congelamento para avaliar a viabilidade do órgão. Por se tratar de um estudo de coorte retrospectiva, a atribuição de escores e a estratificação em grupos foram realizadas após o transplante. Os critérios de Remuzzi não foram utilizados na decisão de se utilizar o rim ou de se realizar transplante simples ou duplo. A decisão de transplante foi tomada com base nos dados clínicos associados às alterações crônicas identificadas e no grau de glomeruloesclerose (ponto de corte de 20%).

Cinco biópsias renais no presente estudo satisfizeram os critérios para descarte de órgãos segundo Remuzzi (escore final acima de 7). No entanto, estes rins foram implantados por apresentarem alterações menos acentuadas no exame transoperatório de congelamento e porque um deles não satisfiz os critérios

TABELA 4 ESCORE HISTOPATOLÓGICO DOS COMPARTIMENTOS RENAIS E FUNÇÃO RENAL UM ANO APÓS O TRANSPLANTE

	N	%	TFG (ml/min) (m/DP)	<i>p</i>
Glomeruloesclerose				
0 ^a	32	32,9%	54,07 ± 15,21	<i>p</i> < 0,001 a x b; <i>p</i> = 0,104 a x c
1 ^b	54	55,6%	40,98 ± 14,98	<i>p</i> = 0,363 b x c
2 ^c	11	11,3%	45,50 ± 13,58	
Fibrose intersticial				
0 ^a	36	37,1%	52,99 ± 15,76	<i>p</i> = 0,01 a x b; <i>p</i> = 0,118 a x c
1 ^b	57	58,7%	41,65 ± 14,82	<i>p</i> = 0,878 b x c
2 ^c	4	4,1%	40,45 ± 11,36	
Atrofia tubular				
0 ^a	40	41,2%	51,93 ± 15,95	<i>p</i> = 0,002 a x b; <i>p</i> = 0,167 a x c
1 ^b	54	55,6%	41,64 ± 14,69	<i>p</i> = 0,790 b x c
2 ^c	3	3,09%	39,23 ± 14,68	
Arteriosclerose				
0 ^a	41	44,1%	52,08 ± 15,52	<i>p</i> = 0,018 a x b; <i>p</i> = 0,001 a x c
1 ^b	36	38,7%	43,73 ± 14,84	<i>p</i> = 0,171 a x d; <i>p</i> = 0,074 b x c
2 ^c	12	12,9%	34,63 ± 15,07	<i>p</i> = 0,746 b x d; <i>p</i> = 0,457 c x d
3 ^d	4	4,3%	41,15 ± 12,82	

expandidos para doação. Dois desses pacientes perderam o enxerto, um por ausência de função e outro por trombose vascular. Curiosamente, os três pacientes restantes evoluíram bem, dois dos quais com função renal aceitável após um ano (56,1 ml/min; de 47,5 ml/min e 29,3 ml/min).

A probabilidade de sobrevida acumulada do enxerto um ano após o transplante não foi diferente entre os grupos com alterações leves, moderadas ou acentuadas na população total, nem mesmo quando a sobrevida dos doadores falecidos foi avaliada isoladamente. No entanto, a sobrevida do enxerto em doadores vivos foi diferente entre grupos com alterações leves e moderadas, por conta da perda ocorrida em um dos quatro doadores vivos com escore histopatológico moderado. O receptor deste enxerto teve um episódio de rejeição aguda tardia, que pode ser um fator confundente.

A variável que teve o maior impacto sobre a função renal em um ano foi a distinção entre doadores vivos e falecidos na análise univariada. A TFG média foi 54,2 ml/min nos doadores vivos e 42,7 ml/min nos falecidos (*p* = 0,001). Este achado sugere que as alterações imunoinflamatórias associadas a óbito e tempo de isquemia fria podem ser preditores de desfecho pior. Devemos ainda acrescentar que os doadores vivos tiveram escore de dano crônico inferior ao dos doadores falecidos. Mais de metade dos doadores vivos (55,6%)

apresentou histologia normal, contra apenas 12,0% dos doadores falecidos (*p* = 0,001). Na análise multivariada, a variável doador vivo não apresentou diferença estatística para TFG. Isto talvez se deva em parte a co-associações com outros fatores particularmente relacionados a doadores vivos, tais como escores de cronicidade mais baixos, idade abaixo de 60 anos, maior prevalência e menor frequência de função renal tardia. Esta co-associação justifica a realização isolada da análise multivariada para doadores falecidos. A TFG média entre doadores falecidos ideais e aqueles com critério expandido foi diferente estatisticamente (cerca de 8,2 ml/min menor em pacientes com critério expandido, *p* = 0,022), mas os escores histopatológicos dos pacientes com critério padrão e expandido não foram estratificados por conta do tamanho limitado da amostra. A TFG também apresentou diferença quando a variável idade (acima ou abaixo de 60 anos) foi comparada isoladamente. Por outro lado, na análise multivariada, idade acima de 60 anos não foi considerada como preditor isolado para TFG. Yilmez *et al.*¹⁷ avaliaram protocolos de biópsias feitas dois anos após transplante e relataram que alterações histopatológicas crônicas, nesta fase, estavam associadas com idade, tanto do doador como do receptor. De acordo com Nankivell,¹⁸ idade avançada do doador é um forte preditor para falha do enxerto.

A presença de rejeição aguda na análise multivariada foi a variável mais importante associada a piora da TFG média na população total estudada.

A correlação entre TFG e escore histopatológico final foi diferente entre os grupos (0-3) e (4-6). A média do primeiro foi mais favorável (49,7 x 40,7 ml/min), mostrando que os pacientes com escores de cronicidade leves tiveram resultado melhor do que os pacientes com escores moderados. Contra toda a lógica, o grupo (7-12) teve uma TFG média semelhante ao grupo (4-6), 44,3 ml/min, sem diferença estatística em relação aos demais. Nossa principal hipótese para este resultado é o tamanho reduzido de casos nesse grupo (apenas três pacientes), uma vez que os rins com este escore não devem ser utilizados para transplante segundo os critérios da Remuzzi. Como descrito acima, dois dos nossos três pacientes nesse grupo apresentaram função próxima ao nível esperado em receptores de transplantes renais. Lehtonen *et al.*¹⁹ relataram que o escore de cronicidade em biópsias renais pré-implante está relacionado com função do enxerto e desenvolvimento de rejeição crônica em um ano. Snoeijs *et al.*,⁸ em um estudo com 199 doadores com idade acima de 60 anos, mostraram que lesão crônica pré-existente foi mais importante do que outros parâmetros clínicos para o desfecho do transplante. A análise multivariada relatada por Arias *et al.*²⁰ demonstrou alterações crônicas em todos os compartimentos associadas a pior sobrevida do enxerto. Por outro lado, Lubuska *et al.*²¹ não encontraram influência negativa das alterações histopatológicas sobre a função do enxerto a longo prazo.

Em nosso estudo, glomeruloesclerose apresentou correlação estatisticamente significativa com função renal um ano após o transplante, com uma diferença de 13,00 ml/min na TFG entre os pacientes com escores de 0 e 1. Na análise multivariada, a presença de glomeruloesclerose foi isoladamente um preditor para redução na TFG um ano após o transplante na população estudada. Para Escofet *et al.*,²² pacientes com mais de 20% de glomeruloesclerose tiveram pior função renal em um ano. Bajwa *et al.*,²³ analisando 12.129 biópsias pré-implante, observaram que a presença de mais de 5% de glomeruloesclerose estava associada a desfecho mais desfavorável. Por outro lado, Cockfield *et al.*,²⁴ em estudo com 730

biópsias, não mostraram associação independente entre glomeruloesclerose e prognóstico. Navarro *et al.*²⁵ mostraram que glomeruloesclerose superior a 10% não foi preditor independente para falência do enxerto.

Nosso trabalho mostrou que fibrose intersticial e atrofia tubular levaram a maior TFG média no grupo 0 em comparação aos outros. Contudo, diferença estatisticamente significativa foi observada apenas entre os grupos 0 e 1, possivelmente devido ao pequeno número de indivíduos no grupo 2. Quando agrupados em duas variáveis (presente ou ausente), pacientes sem fibrose ou atrofia tubular apresentaram melhor função renal em um ano. Este achado não foi confirmado no modelo multivariado. Sulikowski *et al.*²⁶ observaram que pacientes com melhor função inicial do enxerto não tinham fibrose intersticial.

O número de biópsias avaliadas no item arteriosclerose em nosso estudo é diferente dos outros (93,0 x 97,0), uma vez que quatro biópsias não incluíram artérias e foram removidas da análise. Quatro doadores tinham arteriosclerose acentuada, atingindo o escore máximo (3). Na ausência de arteriosclerose leve ou moderada, houve associação significativa inversamente proporcional com função renal. Isto não ocorreu no grupo com alterações acentuadas, possivelmente por conta do limitado porte de nossa amostra nesta categoria. Na análise multivariada de doadores falecidos, a presença de arteriosclerose em qualquer nível foi a variável mais importante na associação com TFG, também apresentando correlação significativa quando doadores vivos foram incluídos no estudo. A análise multivariada relatada por Kayler *et al.*¹² constatou que arteriosclerose moderada foi um preditor significativo para desfecho do transplante em doadores com e sem critérios expandidos. Cockfield *et al.*²⁴ descreveram associação entre espessamento fibroso da íntima e redução da função renal em seis meses. Em outro estudo não foi encontrada correlação entre arteriosclerose e função renal.

Em resumo, nosso estudo demonstra que receptores de rins de doadores vivos evoluem melhor, possivelmente devido a outras associações tais como menor escore de cronicidade, menor taxa de diálise pós-transplante e tendência dos doadores de serem mais jovens. Alterações renais crônicas pré-transplante não influenciaram a sobrevida do enxerto após um ano, mas a presença de arteriosclerose de qualquer grau foi

fator de pior prognóstico para função do enxerto um ano após o transplante, além de ter sido a variável de maior impacto entre doadores falecidos. Nossa análise não mostrou associação independente com idade do doador. Presença de rejeição aguda foi o único preditor de desfecho menos favorável do enxerto. O presente estudo apresenta algumas limitações. Não podemos inferir pontos de corte histopatológicos devido ao porte limitado da amostra. Um número muito pequeno de biópsias apresentou escores mais elevados de cronicidade, o que pode interferir nos testes estatísticos. Além disso, a heterogeneidade da amostra do grupo de doadores pode interferir na análise multivariada. Vários escores de cronicidade histopatológicos foram propostos. Contudo, pontos de corte precisos para a avaliação de viabilidade renal ainda não foram claramente determinados, o que faz com que a decisão de implantar o enxerto seja tomada individualmente, levando em conta os resultados do exame histopatológico e os outros parâmetros clínicos de doadores e receptores. Os critérios histopatológicos de Remuzzi determinam pontos de corte para a análise de biópsias pré-implante e podem sugerir o possível manejo para o transplante de rins de doadores falecidos. Ainda assim, a biópsia pré-implante tem um papel prognóstico importante e deve ser realizada também em doadores vivos selecionados, já que desfecho do enxerto nesses doadores pode sofrer interferência de alterações crônicas pré-existentes.

REFERÊNCIAS

1. UNOS critical data [Accessed April 9 2014]. Available from: <http://www.unos.org>
2. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Transplante renal. *Reg Bras Transpl* 2004;10:15-20.
3. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, et al.; Dual Kidney Transplant Group. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* 2006;354:343-52. PMID: 16436766 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa052891>
4. Cho YW. Expanded criteria donors. *Clin Transpl* 1998;421-36. PMID: 10503120
5. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002;74:1281-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-200211150-00014>
6. Delmonico FL, Burdick JF. Maximizing the success of transplantation with kidneys from older donors. *N Engl J Med* 2006;354:411-3. PMID: 16436774 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe058277>
7. Lopes JA, Moreso F, Riera L, Carrera M, Ibernón M, Fulladosa X, et al. Evaluation of pre-implantation kidney biopsies: comparison of Banff criteria to a morphometric approach. *Kidney Int* 2005;67:1595-600. PMID: 15780116 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00241.x>
8. Snoeijs MG, Buurman WA, Christiaans MH, van Hooff JP, Goldschmeding R, van Suylen RJ, et al. Histological assessment of preimplantation biopsies may improve selection of kidneys from old donors after cardiac death. *Am J Transplant* 2008;8:1844-51. PMID: 18786228 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02318.x>
9. Remuzzi G, Grinyò J, Ruggenti P, Beatini M, Cole EH, Milford EL, et al. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. *Double Kidney Transplant Group (DKG)*. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2591-8.
10. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008;8:753-60. PMID: 18294345 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02159.x>
11. Solez K, Benediktsson H, Cavallo T, Croker B, Demetris AJ, Drachenberg C, et al. Report of the Third Banff Conference on Allograft Pathology (July 20-24, 1995) on classification and lesion scoring in renal allograft pathology. *Transplant Proc* 1996;28:441-4. PMID: 8644308
12. Kayler LK, Mohanka R, Basu A, Shapiro R, Randhawa PS. Correlation of histologic findings on preimplant biopsy with kidney graft survival. *Transpl Int* 2008;21:892-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.2008.00681.x>
13. Serón D, Carrera M, Griño JM, Castela AM, Lopez-Coste MA, Riera L, et al. Relationship between donor renal interstitial surface and post-transplant function. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:539-43.
14. Perico N, Ruggenti P, Scalapogna M, Remuzzi G. Tackling the shortage of donor kidneys: how to use the best that we have. *Am J Nephrol* 2003;23:245-59. PMID: 12840600 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000072055>
15. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant* 2010;10:535-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.03005.x>
16. Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, Bresnahan B, Garcia VD, Kothari J, et al. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2012;12:210-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03785.x>
17. Yilmaz S, McLaughlin K, Paavonen T, Taskinen E, Monroy M, Aavik E, et al. Clinical predictors of renal allograft histopathology: a comparative study of single-lesion histology versus a composite, quantitative scoring system. *Transplantation* 2007;83:671-6. PMID: 17414693 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000262015.77625.90>
18. Nankivell BJ. Importance of age in evolving graft histology. *Transplantation* 2007;83:682. PMID: 17414697 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000262016.63309.ae>
19. Lehtonen SR, Taskinen EI, Isoniemi HM. Histological alterations in implant and one-year protocol biopsy specimens of renal allografts. *Transplantation* 2001;72:1138-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-200109270-00026>
20. Arias LF, Blanco J, Sanchez-Fructuoso A, Prats D, Duque E, Sáiz-Pardo M, et al. Histologic assessment of donor kidneys and graft outcome: multivariate analyses. *Transplant Proc* 2007;39:1368-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.01.085>

21. Lubuska L, Bachleda P, Tichy T, Lubusky M, Utikal P, Hrabalova M, et al. Assessment of renal graft function depending on pre-transplant morphology. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2006;150:171-7. PMID: 16936922 DOI: <http://dx.doi.org/10.5507/bp.2006.026>
22. Escofet X, Osman H, Griffiths DF, Woydag S, Adam Jurewicz W, et al. The presence of glomerular sclerosis at time zero has a significant impact on function after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 2003;75:344-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.TP.0000044361.74625.E7>
23. Bajwa M, Cho YW, Pham PT, Shah T, Danovitch G, Wilkinson A, 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;84:1399-405. PMID: 18091515 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000282868.86529.31>
24. 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;89:559-66. PMID: 20110855 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181ca7e9b>
25. Navarro MD, López-Andréu M, Rodríguez-Benot A, Ortega-Salas R, Morales ML, López-Rubio F, et al. Significance of preimplantation analysis of kidney biopsies from expanded criteria donors in long-term outcome. *Transplantation* 2011;91:432-9. PMID: 21157404
26. Sulikowski T, Tejchman K, Domanski L, Urasińska E, Kamiński M, Zietek Z, et al. Histopathologic evaluation of pretransplant biopsy as a factor influencing graft function after kidney transplantation: a 1-year observation. *Transpl Proc* 2007;39:943-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.03.060>