

Biópsias de Tempo Zero no Transplante Renal de Doador Falecido: Valor Preditivo dos Achados Histológicos na Função do Enxerto a Longo Prazo

Bárbara Beirão^{1*} , Henrique Borges² , Joana Trigo Medeiros³ , Filipa Fonte Rodrigues⁴ , Ana Pena⁵, Mário Góis⁵ , Helena Viana⁵ , Cristina Jorge⁵ 

1.Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro – Serviço de Nefrologia – Vila Real – Portugal.

2.Unidade Local de Saúde do Algarve – Serviço de Nefrologia – Faro – Portugal.

3.Unidade Local de Saúde de Braga – Serviço de Nefrologia – Braga – Portugal.

4.Unidade Local de Saúde de Almada-Seixal – Serviço de Nefrologia – Almada – Portugal.

5.Unidade Local de Saúde de São José – Serviço de Nefrologia – Lisboa – Portugal.

*Autora correspondente: barbara.bvar@gmail.com

Editora de Seção: Ilka de Fátima Santana F. Boin 

Recebido: Nov. 25, 2024 | Aprovado: Dez. 12, 2024

RESUMO

Introdução: As biópsias de tempo zero [*time-zero biopsies* (TzB)] fornecem informações sobre lesões provenientes do doador, mas seu valor preditivo para os resultados a longo prazo permanece incerto. O objetivo deste trabalho foi identificar fatores clínicos e histológicos das TzB de doadores falecidos que influenciam a taxa de filtração glomerular (TFG) aos 3 e 5 anos pós-transplante renal. **Métodos:** Analisámos retrospectivamente TzB realizadas de janeiro de 2015 a agosto de 2019. Foram excluídas 19 biópsias por óbito do receptor antes de 3 anos de seguimento. Avaliamos características relacionadas ao doador e receptor, além dos achados histológicos categorizados usando o sistema de escore de Banff. **Resultados:** Dentre 147 biópsias, 61,9% dos doadores eram do sexo masculino, com idade média de $51,8 \pm 13,5$ anos, e 27,2% eram doadores de critérios expandidos. A análise histológica revelou que 44,2% apresentavam alterações no escore de Banff crónico: 29,1% com alterações em Cv (*vascular fibrous intimal thickening*), 26,6% em Ah (*arteriolar hyalinosis*) e 8,3% em Ci (*interstitial fibrosis*)/Ct (*tubular atrophy*). A TFG média foi de $54,8 \pm 21,2$ e $52,3 \pm 23,0$ mL/min/1,73 m² aos 3 e 5 anos, respectivamente. Aos 3 anos, Ah > 0, Ci/Ct > 0, Cv > 0, escore de Banff crónico > 0, glomerulosclerose, idade do doador > 50 anos, doador de critérios expandidos e episódios de rejeição associaram-se significativamente a uma TFG mais baixa. Com exceção de Ci/Ct, todos os outros parâmetros também apresentaram associação significativa com TFG reduzida aos 5 anos. A regressão linear indicou que a idade do doador [β (IC95%) = -0,257 (-0,783, -0,021); $p = 0,039$] e hialinose arteriolar [β (IC95%) = -0,207 (-16,767, -0,448); $p = 0,039$] foram preditores de TFG aos 3 anos, sendo que a idade do doador manteve valor preditivo aos 5 anos [β (IC95%) = -0,276 (-0,776, -0,137); $p = 0,006$]. Observou-se uma tendência de valor preditivo para TFG aos 5 anos para glomerulosclerose [β (IC95%) = -0,198 (-120,0, 1,038); $p = 0,054$]. **Conclusão:** As TzB fornecem informações prognósticas valiosas sobre a função do enxerto a longo prazo, sendo os achados histológicos (particularmente hialinose arteriolar e glomerulosclerose) e a idade do doador preditores significativos da TFG aos 3 e 5 anos pós-transplante. Esses achados sugerem que as TzB podem ser úteis na estratificação de risco e na gestão personalizada de receptores de transplante renal.

Descritores: Transplante de Rim; Biópsia; Histologia; Aloenxertos.

Time-Zero Biopsies in Deceased-Donor Kidney Transplantation: Predictive Value of Histological Findings on Long-Term Graft Function

ABSTRACT

Background: Time-zero biopsies (TzB) provide insights into donor-derived lesions, but their predictive value for long-term outcomes remains uncertain. We aimed to identify clinical and histological factors from TzB of deceased donors influencing glomerular filtration rate (GFR) at 3- and 5-year post-transplantation. **Methods:** We retrospectively analyzed TzB performed from

January 2015 to August 2019. Nineteen biopsies were excluded due to recipient death before 3 years. We examined donor and recipient-related characteristics and histological findings categorized using the Banff scoring system. **Results:** Among 147 biopsies, 61.9% of donors were male, with a mean age of 51.8 ± 13.5 years, and 27.2% met expanded criteria. Histologic analysis revealed 44.2% had alterations in the Banff chronic scoring system: 29.1% in vascular fibrous intimal thickening (Cv), 26.6% in arteriolar hyalinosis (Ah), and 8.3% in interstitial fibrosis (Ci)/tubular atrophy (Ct). Mean GFR was 54.8 ± 21.2 and 52.3 ± 23.0 mL/min/1.73 m² at 3 and 5 years, respectively. At 3 years, Ah > 0, Ci/Ct > 0, Cv > 0, Banff chronic sum score > 0, glomerulosclerosis (GE), donor age > 50 years, expanded criteria donors, and rejection episodes were significantly associated with lower GFR. With the exception of Ci/Ct, all other parameters were also significantly associated with lower GFR at 5 years. Linear regression indicated donor age [β (95%CI) = -0.257 (-0.783, -0.021); $p = 0.039$] and arteriolar hyalinosis [β (95%CI) = -0.207 (-16.767, -0.448); $p = 0.039$]; $p = 0.039$) as predictors of GFR at 3 years, with donor age maintaining predictive value at 5 years [β (95%CI) = -0.276 (-0.776, -0.137); $p = 0.006$]. A tendency towards predictive value for GFR at 5 years was noted for GE [β (95%CI) = -0.198 (120.0, 1.038); $p = 0.054$]. **Conclusion:** TzB provide valuable prognostic information for long-term graft function with histological findings (particularly arteriolar hyalinosis and GE) and donor age serving as significant predictors of GFR at 3 and 5 years post-transplantation. These findings suggest TzB can be useful for risk stratification and personalized management of KT recipients.

Descriptors: Kidney Transplantation; Biopsy; Histology; Allografts.

INTRODUÇÃO

O transplante renal (TR) continua sendo o tratamento preferido para a doença renal em estágio terminal (DRT) devido aos seus benefícios na sobrevida e na qualidade de vida do paciente em comparação com a diálise.^{1,2} No entanto, a otimização dos resultados do transplante a longo prazo continua sendo um desafio, especialmente devido às causas multifatoriais da falha do enxerto.

No atual sistema de alocação português, os rins de doadores falecidos são alocados principalmente por meio de ABO-idêntico e um sistema de pontos baseado em uma combinação de tempo de diálise e incompatibilidade de HLA. Pontos adicionais levam em conta os candidatos sensibilizados, a idade dos pacientes e os transplantes anteriores. Esse sistema prioriza o tempo de diálise, muitas vezes em detrimento da obtenção de uma compatibilidade HLA ideal.³ Uma biópsia renal de captação é realizada durante o processo de retirada do órgão para avaliar se um rim de doador falecido é adequado para o transplante, principalmente em circunstâncias específicas, como doadores com critérios estendidos (DCE) e doadores com fatores de risco específicos, como proteinúria ou hematúria nos testes pré-doação ou histórico de doenças sistêmicas que podem afetar os rins (por exemplo, vasculite, lúpus). Em geral, esses rins são descartados quando apresentam glomerulosclerose grave [(GE) (> 20-30% em uma biópsia de aquisição (PB, em inglês)] e/ou fibrose intersticial extensa, ou atrofia tubular (> 30-40%).

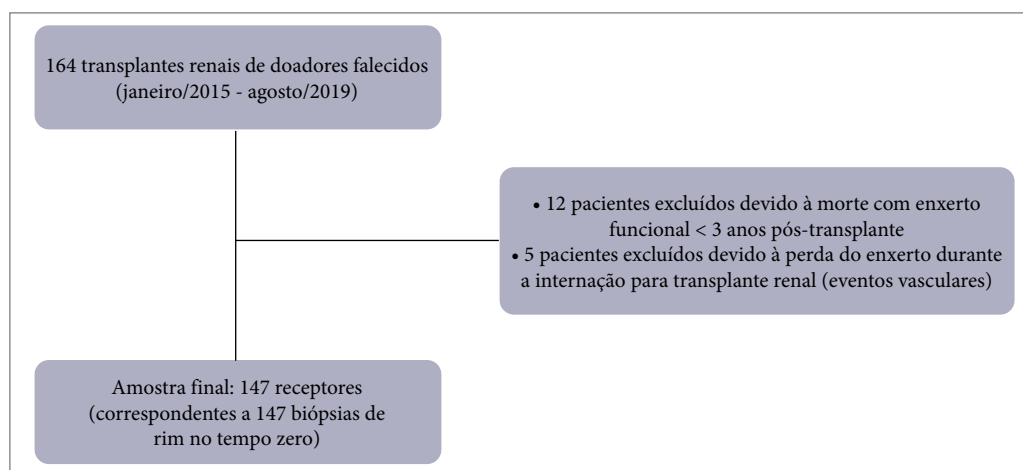
As biópsias de tempo zero (TzB), realizadas rotineiramente no momento do transplante em muitos centros, são uma ferramenta promissora para avaliar lesões pré-existentes no rim do doador. Essas biópsias têm o potencial de revelar indicadores histológicos que podem prever a função do enxerto a longo prazo. No entanto, seu valor preditivo para resultados de longo prazo permanece incerto.^{4,5}

Com a crescente escassez de órgãos disponíveis, é fundamental compreender o verdadeiro valor preditivo dos achados da TzB.⁴ Se a TzB puder identificar com segurança rins de alto risco, ela poderá desempenhar um papel fundamental na otimização da utilização de órgãos, destacando fatores histológicos críticos que preveem a função do enxerto a longo prazo. Essa compreensão poderia não apenas ajudar a evitar o descarte desnecessário de rins viáveis, mas também orientar os médicos na seleção de estratégias de gerenciamento personalizadas, aumentando a longevidade do aloenxerto.⁴ No entanto, as evidências atuais sobre o valor preditivo da TzB são inconsistentes. Por exemplo, uma revisão sistemática recente não encontrou nenhuma associação consistente entre os achados da TzB e os resultados pós-transplantes, destacando a variabilidade metodológica entre os estudos.⁵ As diferenças na técnica de biópsia (seções congeladas *versus* seções de parafina, biópsia em cunha *versus* biópsia com agulha), a avaliação histológica e a variabilidade nos períodos de acompanhamento contribuem para essas discrepâncias, complicando a generalização dos achados da TzB para a prática clínica.

Este estudo pretende determinar o impacto dos fatores histológicos observados em biópsias de tempo zero de doadores falecidos sobre a função do aloenxerto renal de 3 e 5 anos após o transplante.

MÉTODOS

Realizamos um estudo retrospectivo em um único centro de receptores consecutivos de transplante renal de doador falecido com TzB realizado em nosso centro de janeiro de 2015 a agosto de 2019. Identificamos a TzB revisando o banco de dados de patologia renal de todas as biópsias de transplante renal realizadas durante o período do estudo. Os receptores que morreram antes de 3 anos pós-transplante foram excluídos (Fig. 1).



Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 1. Diagrama de fluxo ilustrando o processo de seleção de pacientes para o estudo de coorte.

Em nossa instituição, os TzBs são realizados rotineiramente em todos os transplantes renais de doadores falecidos, seguindo um protocolo padronizado, no qual uma amostra de tecido renal é obtida durante a preparação da mesa traseira, imediatamente antes da implantação do órgão. Todas as biópsias são analisadas por dois nefrologistas especializados em patologia renal.

As alterações crônicas em vasos, túbulos e interstício [hialinose arteriolar (Ah)], espessamento intimal fibroso vascular (Cv), atrofia tubular (Ct), fibrose intersticial (Ci) foram pontuadas semiquantitativamente (0-3) usando a Classificação de Trabalho de Banff. Ao adicionar essas alterações crônicas individuais, foi gerada uma pontuação de soma crônica de Banff. Não incluímos a pontuação de contornos duplos da membrana basal glomerular, pois essas lesões não foram encontradas em nossa coorte. O GE e o GE/glomérulo total foram registrados.

O desfecho primário foi a função do aloenxerto em 3 e 5 anos após o transplante, avaliada usando a equação da Colaboração para Epidemiologia da Doença Renal Crônica (CKD-EPI) para calcular a taxa de filtração glomerular estimada TFGe.

Além dos dados histológicos, foram coletadas informações gerais sobre o receptor e o doador, como sexo, idade e presença de comorbidades. Episódios de rejeição aguda comprovada por biópsia (BPAR, em inglês) ocorridos durante o acompanhamento (celular, mediada por anticorpos ou mista) também foram registrados. A imunossupressão de indução foi globulina antitímocito de coelho (dose total de 4,5 mg/kg) ou basiliximabe em todos os participantes. A imunossupressão de manutenção incluiu tacrolimus, micofenolato de mofetil e prednisona. A escolha do agente de indução foi determinada pelos médicos responsáveis pelo tratamento.

Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas com o IBM SPSS versão 28 (SPSS, Chicago, IL, EUA). As variáveis categóricas são expressas como números e porcentagens, e as variáveis contínuas são expressas como média \pm desvio padrão (DP). O teste χ^2 de Pearson ou o teste exato de Fisher foram usados para analisar as variáveis categóricas. Para variáveis contínuas, as médias foram comparadas usando o Teste *t* de estudante.

Nas análises que exigiam uma variável de exposição categórica dicotômica, a pontuação combinada de Banff crônica foi modelada como uma variável categórica ($ci + ct + cv + ah > 0$ vs. $= 0$).

Um modelo de regressão linear foi construído para prever a função renal em 3 e 5 anos após o transplante, considerando as características do TzB e as características clínicas do doador e do receptor.

A sobrevida do enxerto foi analisada usando o método Kaplan-Meier, e um modelo multivariado de riscos proporcionais de Cox foi usado para identificar fatores independentemente associados à sobrevida do enxerto.

Todos os testes estatísticos foram bicaudais, com significância estatística definida como $p < 0,05$.

RESULTADOS

Após a exclusão dos óbitos, a amostra final foi composta por 147 pacientes. O tempo médio de acompanhamento após o transplante foi de $7,6 \pm 5,3$ anos, e todos os receptores foram acompanhados por pelo menos 3 anos. Noventa e um (61,9%) doadores eram do sexo masculino, com idade média de $51,8 \pm 13,5$ anos, e 40 (27,2%) eram DCE. As características clínicas da população são mostradas na Tabela 1. A média de idade dos receptores foi de $51 \pm 12,4$ anos, e 67,3% eram do sexo masculino.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas da linha de base da população.

Características da linha de base	
Idade do doador (anos), média ± DP	51,8 ± 13,5
Sexo do doador (masculino), n (%)	91 (61,9)
Idade dos receptores (anos), média ± DP	51,0 ± 12,4
Sexo do receptor (masculino), n (%)	99 (67,3)
Tempo de isquemia fria (horas), média ± DP	12,9 ± 3,5
Incompatibilidade HLA (A, B, DR), média ± DP	3,8 ± 1,3
Incompatibilidade DR HLA, média ± DP	1,32 ± 1,0
PRA, média ± DP	10,0 ± 20,4
PRA < 25%, n (%)	108 (88,5)
PRA 25-75%, n (%)	11 (9,0)
PRA > 75%, n (%)	3 (2,5)

Fonte: Elaborado pelos autores.

Dados histológicos

A análise histológica revelou que 44,2% dos TzB tinham alterações no escore crônico de Banff (n = 65). Ah, Cv, Ct e Ci estavam presentes em 25,9, 27,9, 8,2 e 8,2% das amostras de biópsia, respectivamente. A maioria dos achados histológicos foi de grau leve, conforme os critérios de Banff (Tabela 2). O GE global foi encontrado em 30,6%. O GE/glomérulo total foi, em média, 0,05 ± 0,12. Nenhum dos TzB apresentou outros achados diagnósticos específicos, como glomerulonefrite.

Tabela 2. Achados histológicos das biópsias renais no tempo zero com pontuação semiquantitativa (0-3) usando a Classificação de Trabalho de Banff.

Achados histológicos	
Soma do escore crônico de Banff, média ± DP	1,02 ± 1,67
Hialinose arteriolar (escore Ah), n (%)	
0	109 (74,1)
1	29 (19,7)
2	6 (4,1)
3	3 (2,1)
Espessamento intimal fibroso vascular (escore Cv), n (%)	
0	106 (72,1)
1	25 (17,0)
2	11 (7,5)
3	5 (3,4)
Atrofia tubular/fibrose intersticial (escores Ct e Ci), n (%)	
0	135 (91,8)
1	6 (4,1)
2	5 (3,4)
3	1 (0,7)

Fonte: Elaborado pelos autores.

Os achados histológicos no TzB foram associados às características clínicas dos doadores, ou seja, idade e ECD. A idade do doador foi significativamente maior nos TzB que apresentaram Ah > 0 (54,6 vs. 49,8 anos; $p = 0,016$), Ci/Ct > 0 (59,8 vs. 50,7 anos; $p = 0,026$) e Cv > 0 (58,3 vs. 48,2 anos; $p < 0,001$). Da mesma forma, os doadores com critérios expandidos tinham maior probabilidade de apresentar escores Ci/Ct e Cv alterados ($p = 0,02$ e $p = 0,006$, respectivamente), sem diferença no escore Ah ($p = 0,21$).

Resultados do aloenxerto

Vinte dos 147 receptores (13,6%) tiveram pelo menos um episódio de rejeição aguda durante o acompanhamento: mediada por células T em nove pacientes, mediada por anticorpos em seis e mista em cinco. A TFGe média em 3 anos e 5 anos após o transplante foi de 54,8 ± 21,2 e 52,3 ± 23,0 mL/min/1,73 m², respectivamente.

Na análise univariada, a soma do escore crônico de Banff > 0 e os parâmetros histológicos individuais Ah > 0, Ci/Ct > 0 e Cv > 0, a presença de GE, a idade do doador > 50 anos, a DCE e os episódios de rejeição foram significativamente associados a uma menor TFGe aos 3 anos pós-transplante (Tabela 3). Todos esses parâmetros, com exceção do escore Ci/Ct, mostraram uma associação significativa com TFGe inferior a 5 anos.

Tabela 3. Efeitos das características clínicas e histológicas na função renal pós-transplante em 3 e 5 anos (análise univariada).

Características clínicas e histológicas	n (%)	TFGe em 3 anos		TFGe em 5 anos	
		Média ± DP	p-valor	Média ± DP	p-valor
Soma da pontuação crônica de Banff					
> 0	65 (44,2)	47,3 ± 17,5	< 0,001	43,7 ± 17,3	< 0,001
= 0	82 (55,8)	60,4 ± 21,9		57,5 ± 24,6	
Hialinose arteriolar					
Presente	38 (25,9)	44,6 ± 17,8	< 0,001	43,2 ± 18,2	0,005
Ausente	109 (74,1)	58,7 ± 21,3		55,8 ± 24	
Espessamento intimal fibroso vascular					
Presente	41 (27,9)	36,7 ± 15,2	0,04	43,0 ± 16,2	0,008
Ausente	106 (27,9)	56,1 ± 21,1		55,6 ± 24,1	
Atrofia tubular/fibrose intersticial					
Presente	12 (8,2)	47,8 ± 18,8	0,006	41,9 ± 13,6	0,100
Ausente	135 (91,8)	58,2 ± 21,5		53,4 ± 23,3	
GE global (%)					
0	45 (30,6)	58,9 ± 20,7	< 0,001	56,4 ± 23,7	0,001
> 0	102 (69,4)	44,8 ± 19,2		42,6 ± 18,6	
Idade do doador (anos)					
> 50	73 (49,7)	47,1 ± 15,3	< 0,001	45,2 ± 18,9	< 0,001
≤ 50	74 (50,3)	64,5 ± 23,1		60,0 ± 24,7	
Doadores com critérios ampliados					
Sim	40 (27,2)	44,8 ± 18,8	< 0,001	40,6 ± 19,8	0,001
Não	107 (72,8)	58,3 ± 20,8		55,6 ± 22,9	
Episódios de rejeição aguda					
Sim	20 (13,6)	43,8 ± 24,1	0,016	39,9 ± 15,8	0,031
Não	127 (86,4)	56,1 ± 20,4		53,5 ± 23,3	

Fonte: Elaborado pelos autores.

Na análise de regressão logística multivariada (Tabela 4), a idade do doador [β (IC95%) = -0,349 (-0,786, -0,266); $p < 0,001$] e a hialinose arteriolar [β (IC95%) = -0,224 (-13,46, -1,95); $p = 0,009$] foram preditores independentes de TFGe abaixo de 3 anos. Em 5 anos pós-transplante, somente a idade do doador permaneceu como um preditor independente de TFGe mais baixa [β (IC95%) = -0,276 (-0,776, -0,137); $p = 0,006$]. Observou-se uma tendência à significância estatística para o GE como preditor de menor TFGe após 5 anos [β (IC95%) = -0,198 (-1,200, 1,038); $p = 0,054$].

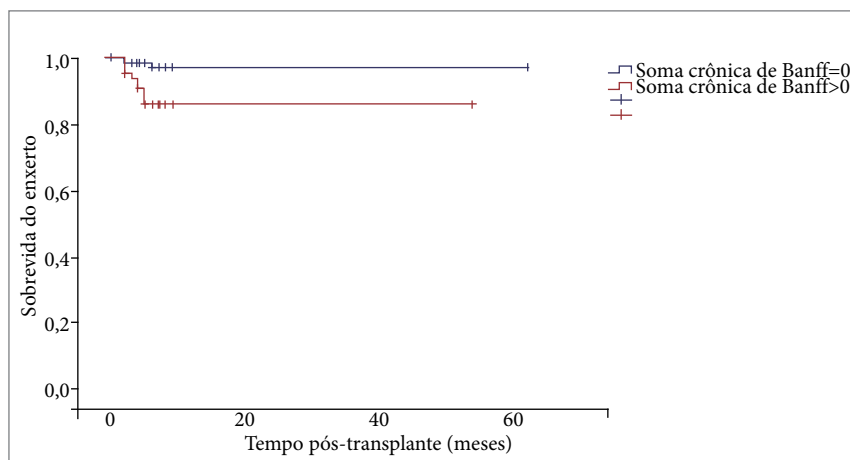
Tabela 4. Efeitos dos parâmetros clínicos e histológicos na função renal pós-transplante de 3 e 5 anos na análise multivariada.

Características clínicas e histológicas	TFGe em 3 anos		TFGe em 5 anos	
	β (IC95%)	p-valor	Média ± DP	p-valor
Pontuação de Ah	-0,224 (-13,46, -1,95)	0,009	-0,067 (-10,55, 5,07)	0,488
Escore Cv	-0,076 (-7,25, 2,93)	0,402	-0,153 (-10,55, -5,07)	0,115
Escore Ct/Ci	-0,101 (-15,33, 4,03)	0,250	0,050 (-8,83, 15,14)	0,603
GE Global	0,008 (-29,04, 31,92)	0,926	-0,198 (-11,57, 1,27)	0,054
Episódios de rejeição aguda	-0,114 (-19,68, 3,52)	0,170	-0,160 (-29,42, 1,77)	0,082
Idade do doador	-0,349 (-0,79, -0,27)	< 0,001	-0,276 (-0,78, -0,14)	0,006
Tempo de isquemia fria	0,079 (-0,490, 1,413)	0,339	-0,078 (-1,63, 0,65)	0,394

Fonte: Elaborado pelos autores

Análise de sobrevida

A falha do enxerto ocorreu em 11 (7,5%) pacientes durante o período de acompanhamento. As taxas de sobrevivência do enxerto em 3, 5 e 7 anos foram de 97,3, 95,2 e 92%, respectivamente. O tempo de sobrevida do enxerto foi significativamente menor no grupo com histologia anormal no tempo zero (soma do escore crônico de Banff > 0) (Fig. 2). No modelo de regressão multivariável de Cox (Tabela 5), a presença de um escore Cv alterado no TzB foi independentemente associada a um risco 5,2 vezes maior de perda do enxerto.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier comparando o tempo até a perda do enxerto entre o grupo de histologia anormal com tempo zero (soma do escore crônico de Banff > 0) e o grupo com soma do escore crônico de Banff = 0 usando o teste log-rank.

Tabela 5. Modelagem multivariável de Cox dos fatores preditivos para a sobrevida do enxerto.

Variável	Multivariável Razão de risco	IC95%	p-valor
Doador com critérios ampliados	3,04	0,687-13,474	0,143
Incompatibilidade HLA	1,21	0,660-2,213	0,539
Escore Ct > 0	2,59	0,538-12,465	0,236
Escore Ah > 0	3,07	0,693-13,577	0,140
Escore Cv > 0	5,21	1,009-26,934	0,049

Fonte: Elaborado pelos autores.

DISCUSSÃO

No presente estudo, avaliamos o papel dos achados da TzB na previsão de resultados de longo prazo em receptores de transplante renal, concentrando-nos na relação entre as lesões histológicas derivadas do doador no momento do transplante e a função subsequente do enxerto. A função renal pós-transplante em 3 anos foi associada de forma independente à idade do doador e ao escore Ah. Em 5 anos após o transplante, somente a idade do doador foi um indicador significativo da função do enxerto.

Nossos resultados indicam que as alterações histológicas crônicas, como hialinose arteriolar, espessamento intimal vascular e atrofia tubular, estavam presentes em quase metade das amostras de TzB e foram significativamente associadas às características do doador, principalmente à idade e à posição de doador com critérios expandidos. A idade do doador é um preditor bem estabelecido dos resultados do enxerto.⁶⁻⁹ Da mesma forma, nossos achados mostram uma forte correlação entre a idade do doador e a função renal em 3 e 5 anos após o transplante, com essa associação permanecendo significativa na análise multivariada.

Estudos anteriores associaram a histologia de tempo zero a resultados ruins pós-transplante, especialmente resultados de curto prazo, como função tardia do enxerto (FTE) e menor TFG_e aos 6 meses e 1 ano pós-transplante.¹⁰⁻¹⁷ Aos 3 anos pós-transplante, Ah > 0, Ci/Ct > 0 e Cv > 0, bem como a presença de GE, foram significativamente associados à menor TFG_e em nosso estudo. No entanto, na análise multivariada, apenas o escore Ah e a idade do doador foram preditores independentes de uma função de enxerto pior. Esses achados estão alinhados com os resultados de Taub et al.,¹⁸ que constataram que os escores Ah estavam associados à FTE à menor TFG_e de 6 meses e à falha do aloenxerto. Nesse estudo, o escore Cv também foi associado a piores resultados de transplante renal, uma associação que não encontramos na análise multivariada. No estudo de Lee et al.,¹⁴ a função renal pós-transplante em um ano foi significativamente associada à idade do doador, Ah e Ci na análise multivariada. Da mesma forma, um grande estudo sobre TzB realizado por Cockfield et al.¹⁹ mostrou que os escores de Ah estavam associados à falha do aloenxerto, e os escores de Cv estavam associados a uma menor TFG_e de 6 meses. Outro estudo recente também constatou que os escores de lesão vascular crônica (Cv e Ah) estavam associados a uma menor TFG_e de 12 meses.¹⁶

Alguns estudos relataram uma associação entre as lesões túbulo-intersticiais e a função do enxerto renal em um ano após o transplante.^{12,14,16,20} No presente estudo, essas alterações (Ci/Ct) não foram independentemente associadas à função do enxerto em longo prazo, sendo seu efeito atenuado por outros parâmetros histológicos e clínicos na análise multivariada.

A presença e o grau de GE foram inconsistentemente associados a piores resultados do enxerto.⁵ Gaber et al.¹⁰ avaliaram o impacto da histologia do tempo zero nos resultados do enxerto em transplantes renais de doadores mais velhos, sugerindo que GE > 20% no TzB foi associado a uma pior sobrevida do enxerto. Em um relatório de Randhawa et al.,²⁰ a porcentagem de SG e os escores Ci previram independentemente a função renal do enxerto em um ano. Por outro lado, Lee et al.¹⁴ não observaram que a função do enxerto de doador falecido estivesse associada ao GS. Em nosso estudo, o efeito da SG na função do enxerto em 3 e 5 anos após o transplante foi atenuado pela idade do doador na análise multivariada, já que a SG é um marcador histológico confiável de alterações relacionadas à idade.

Embora vários estudos tenham relatado associações entre os achados histológicos de TzB e resultados piores do enxerto, as ligações consistentes entre os resultados da biópsia do doador e os resultados pós-transplante permanecem inconsistentes.^{4,5} No estudo de Reese et al.,⁴ a histologia do tempo zero não foi significativamente associada à falha do aloenxerto.

O efeito independente da hialinose arteriolar na previsão da função do aloenxerto 3 anos após o transplante em nosso estudo, mesmo quando ajustado para a idade do doador, o *status* do DCE e os episódios de BPAR, sugere que a Ah pode ter um impacto duradouro na função do enxerto. A vasculatura renal é suscetível a várias lesões específicas do transplante, como lesão por isquemia-reperfusão, toxicidade do inibidor de calcineurina e rejeição mediada por anticorpos. Portanto, o dano vascular preexistente do doador, ou seja, a hialinose arteriolar, pode ser um indicador significativo dos resultados do enxerto.⁵ No entanto, essas alterações estruturais não foram associadas de forma independente à função do enxerto em 5 anos, provavelmente devido à influência mais substancial de longo prazo de fatores como a idade do doador e variáveis pós-transplante potencialmente não mensuradas, incluindo a adesão à medicação, o desenvolvimento de novos aloanticorpos específicos do doador e alterações no tratamento com base em resultados de biópsia subsequentes ou importantes eventos intercorrentes.

Vários fatores podem explicar as diferenças entre nosso estudo e pesquisas anteriores com relação aos efeitos de Ci/Ct, Cv e SG na função renal do enxerto. Primeiro, outros estudos geralmente tiveram períodos de acompanhamento mais curtos, avaliando a função do enxerto em 6 meses ou 1 ano, enquanto examinamos os resultados em 3 e 5 anos após o transplante. Até onde sabemos, nenhum outro estudo avaliou o impacto da histologia do TzB nos resultados de longo prazo do transplante renal, o que dificulta a comparação direta e a generalização dos resultados. Outras possíveis explicações incluem variações nas características dos doadores, e que usamos a análise multivariada para avaliar o impacto dos achados clínicos e histológicos nos resultados do enxerto, uma abordagem não aplicada de forma consistente em estudos anteriores.

Além disso, é necessário ter cuidado ao comparar os resultados devido às diferenças regionais nas práticas de biópsia, definições de anormalidades de biópsia, sistemas de pontuação e medidas de resultados. Em nosso estudo, a mesa de preparo do TzB foi realizada rotineiramente para todos os transplantes renais de doadores falecidos, o que significa que a seleção de doadores não foi afetada pelos resultados da biópsia pré-implantação, eliminando possíveis vieses de seleção e concentrando-se apenas nos resultados pós-transplante.

Usamos os critérios de pontuação de Banff para classificar as lesões histológicas, pois esse é o sistema mais amplamente usado em estudos de TzB devido à sua familiaridade, acessibilidade e reprodutibilidade relativa, apesar de ter sido originalmente projetado para avaliações de aloenxertos renais pós-transplante.²¹ As pontuações foram baseadas nas leituras originais da biópsia, e não em uma revisão centralizada com as últimas atualizações de Banff. Isso levanta preocupações sobre a reprodutibilidade das pontuações histológicas no tempo zero, mas provavelmente não afetou os resultados, pois os critérios de Banff para as pontuações Ci, Ct, Cv e Ah permaneceram consistentes nas atualizações recentes.

O TzB e o PB desempenham funções distintas no TR. Os PBs, realizados durante a retirada do órgão, são usados para avaliar a qualidade do rim do doador e orientar as decisões de aceitação, especialmente para doadores com critérios marginais ou estendidos. O TzB é realizado imediatamente antes da implantação do órgão, e seus resultados não afetam a seleção do doador. O TzB fornece uma avaliação histológica de base, identificando lesões crônicas e agudas e oferecendo valor prognóstico para o gerenciamento pós-transplante. Embora os PBs sejam valiosos para a seleção de candidatos pré-transplante, os TzBs desempenham um papel importante no prognóstico pós-transplante. Juntas, essas ferramentas podem ser usadas para otimizar a alocação de órgãos e possivelmente melhorar os resultados dos pacientes.

Embora nossas descobertas forneçam informações valiosas sobre o papel do TzB na previsão dos resultados do transplante renal, várias limitações devem ser reconhecidas. Em primeiro lugar, o projeto retrospectivo e de centro único pode restringir a generalização dos resultados. Em segundo lugar, a exclusão de receptores que morreram nos primeiros 3 anos após o transplante, embora aplicada para garantir um período mínimo de acompanhamento, pode introduzir um “viés de sobrevivência” ao omitir pacientes de alto risco com resultados iniciais piores. Assim, a amostra do nosso estudo pode representar uma coorte relativamente mais saudável, distorcendo possivelmente os resultados em direção a resultados mais favoráveis e subestimando o verdadeiro impacto dos resultados do TzB na função do enxerto. Por fim, variáveis de confusão não mensuradas ou não contabilizadas podem influenciar tanto os achados histológicos na TzB quanto os resultados de longo prazo do enxerto; embora tenhamos controlado vários fatores de risco conhecidos, fatores como exposições ambientais, adesão do receptor à imunossupressão e

eventos intercorrentes pós-transplante não foram analisados, o que pode afetar as associações observadas e dificultar a obtenção de conclusões definitivas. Em geral, essas limitações enfatizam a necessidade de estudos prospectivos multicêntricos com populações de pacientes maiores e mais diversificadas para validar nossos achados e esclarecer o valor clínico do TzB.

CONCLUSÃO

Em síntese, a TzB fornece informações prognósticas valiosas para a função do enxerto a longo prazo, com achados histológicos, especialmente hialinose arteriolar, e a idade do doador servindo como preditores significativos da FTE em 3 e 5 anos após o transplante. Além disso, a presença de espessamento intimal fibroso vascular foi independentemente associada a um maior risco de perda do enxerto. Os resultados do nosso estudo reforçam a relevância prognóstica das alterações vasculares crônicas, que podem ajudar os médicos a determinar o nível ideal de intervenção ou investimento para um determinado transplante renal.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substanciais para o estudo: Beirão B, Borges H, Medeiros JT, Rodrigues FF, Pena A, Góis M, Viana H, Jorge C; **Concepção e design:** Beirão B, Borges H, Medeiros JT, Rodrigues FF, Góis M, Viana H; **Análise e interpretação dos dados:** Beirão B, Borges H, Medeiros JT, Rodrigues FF, Viana H; **Redação do artigo:** Beirão B; **Revisão crítica:** Pena A, Góis M, Viana H, Jorge C; **Aprovação final:** Beirão B.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os dados foram gerados e analisados no presente artigo.

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

REFERÊNCIAS

1. Lodhi SA, Lamb KE, Meier-Kriesche HU. Solid organ allograft survival improvement in the United States: the long-term does not mirror the dramatic short-term success. *Am J Transplant.* 2011; 11(6): 1226-35. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03539.x>
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999; 341(23): 1725-30. <https://doi.org/10.1056/NEJM199912023412303>
3. Gonçalves JA, Jorge C, Atalaia A, Matias P, Bruges M, Birne R, et al. New law of renal transplantation in Portugal associated with more acute rejection episodes and higher costs. *Transplant Proc.* 2012; 44(8): 2276-9. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.07.060>
4. Reese PP, Aubert O, Naesens M, Huang E, Potluri V, Kuypers D, et al. Assessment of the utility of kidney histology as a basis for discarding organs in the United States: a comparison of international transplant practices and outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32(2): 397-409. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040464>
5. 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(7): 1903-14. <https://doi.org/10.1111/ajt.13213>

6. Baylis C, Corman B. The aging kidney: insights from experimental studies. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9(4): 699-709. <https://doi.org/10.1681/ASN.V94699>
7. Epstein M. Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7(8): 1106-22. <https://doi.org/10.1681/asn.v781106>
8. Hiramitsu T, Tomosugi T, Futamura K, Okada M, Matsuoka Y, Goto N, et al. Adult living-donor kidney transplantation, donor age, and donor-recipient age. *Kidney Int Rep.* 2021; 6(12): 3026-34. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.10.002>
9. Veroux M, Grosso G, Corona D, Mistretta A, Giaquinta A, Giuffrida G, et al. Age is an important predictor of kidney transplantation outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(4): 1663-71. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr524>
10. 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(4): 334-9. Disponível em: https://journals.lww.com/transplantjournal/abstract/1995/08270/Glomerulosclerosis_As_A_Determinant_of.6.aspx
11. Bosmans JL, Woestenburg A, Ysebaert DK, Chapelle T, Helbert MJ, Corthouts R, et al. Fibrous intimal thickening at implantation as a risk factor for the outcome of cadaveric renal allografts. *Transplantation.* 2000; 69(11): 2388-94. Disponível em: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2000/06150/fibrous_intimal_thickening_at_implantation_as_a.30.aspx
12. Gomes Filho FF, de Andrade LGM, Amaro JL, Barreti P, Yamamoto HA, Guerra R, et al. Impact of time-zero biopsy on the outcome of transplanted kidneys. *Transplant Proc.* 2021; 53(10): 2895-9. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.09.016>
13. Ibernón M, González-Segura C, Moreso F, Gomà M, Serón D, Fulladosa X, et al. Donor structural and functional parameters are independent predictors of renal function at 3 months. *Transplant Proc.* 2007; 39(7): 2095-8. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.06.026>
14. Lee AL, Huh KH, Lee SH, Lee JJ, Joo DJ, Jeong HJ, et al. Significance of time-zero biopsy for graft renal function after deceased donor kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2016; 48(8): 2656-62. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.07.020>
15. Lee AL, Kim YS, Lim BJ, Jeong HJ, Joo DJ, Kim MS, et al. The impact of time-zero biopsy on early graft outcomes after living donor kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2013; 45(8): 2937-40. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.08.081>
16. Raza SS, Agarwal G, Anderson D, Deierhoi M, Fatima H, Hanaway M, et al. Abnormal time-zero histology is predictive of kidney transplant outcomes. *Clin Transplant.* 2022; 36(7): e14676. <https://doi.org/10.1111/ctr.14676>
17. Munivenkatappa RB, Schweitzer EJ, Papadimitriou JC, Drachenberg 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(11): 2316-24. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02370.x>
18. 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(3): 575-7. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)35018-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)35018-8)
19. 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(5): 559-66. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181ca7e9b>
20. Randhawa PS, Minervini MI, Lombardero M, Duquesnoy R, Fung J, Shapiro R, et al. Biopsy of marginal donor kidneys: correlation of histologic findings with graft dysfunction. *Transplantation.* 2000; 69(7): 1352-7. Disponível em: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2000/04150/_SUBOPTIMAL_KIDNEY_DONORS_The_Experience_with.24.aspx
21. Roufousse C, Naesens M, Haas M, Lefaucheur C, Mannon RB, Afrouzian M, et al. The Banff 2022 Kidney Meeting Work Plan: data-driven refinement of the Banff Classification for Renal Allografts. *Am J Transplant.* 2024; 24(3): 350-61. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2023.10.031>