



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Impacto clínico das alterações histopatológicas no pós-transplante renal: estudo observacional em hospital de referência de Salvador (Bahia, Brasil)

Fernanda Reis Feitosa

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Feitosa, Fernanda Reis

F311

Impacto clínico das alterações histopatológicas no pós-transplante renal: estudo observacional em hospital de referência de Salvador (Bahia, Brasil)

/ Fernanda Reis Feitosa. (Salvador, Bahia): FR, Feitosa, 2015

VIII; 26 fls.

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professor orientador: Carolina Lara Neves

Palavras chaves: 1. Transplante de rim. 2. Biópsia. 3. Rejeição do enxerto. I. Neves, Carolina Lara. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.61-089.843



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Impacto clínico das alterações histopatológicas no pós-transplante renal: estudo observacional em hospital de referência de Salvador (Bahia, Brasil)

Fernanda Reis Feitosa

Professor orientador: **Carolina Lara Neves**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

Monografia: *Impacto clínico das alterações histopatológicas no pós-transplante renal: estudo observacional em hospital de referência de Salvador (Bahia, Brasil)*, de **Fernanda Reis Feitosa**.

Professor orientador: **Carolina Lara Neves**

COMISSÃO REVISORA:

- **Carolina Lara Neves** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico (DEPMD) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Daniel Abensur Athanzio**, Professor do Departamento de Patologia e Medicina Legal (DPML) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Priscila Valera Guerra**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Experimental (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2015.

O objetivo da vida é o desenvolvimento próprio, a total percepção da própria natureza, é para isso que cada um de nós vem ao mundo. Hoje em dia as pessoas têm medo de si próprias. Esqueceram o maior de todos os deveres, o dever para consigo mesmos. É verdade que são caridosas. Alimentam os esfomeados e vestem os pobres. Mas as suas próprias almas morrem de fome e estão nuas. A coragem desapareceu da nossa raça e se calhar nunca a tivemos realmente. O temor à sociedade, que é a base da moral, e o temor a Deus, que é o segredo da religião, são as duas coisas que nos governam. (O Retrato de Dorian Gray – *Oscar Wilde*)

À minha **Mãe (Ibis)**, ao meu
Pai (Mário), à minha **irmã**
(Flávia), ao meu **irmão**
(Jelle) e à **Guilherme**, que me
apoiaram e sempre se fizeram
presentes nessa caminhada, e
comigo, compartilharam seus
ensinamentos.

EQUIPE

- Fernanda Reis Feitosa, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: fernanda.r.feitosa@gmail.com; e
- Carolina Lara Neves, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES)

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

- Hospital Ana Néry (HAN)

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ BAHIA

- Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM)
- Laboratório de Patologia e Biologia Molecular

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha Professora orientadora, Doutora **Carolina Lara Neves** pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.
- ◆ Ao coordenador de MED-B60 (Monografia IV), Professor **José Tavares Neto**, pelas constantes orientações e disponibilidade em solucionar os problemas que surgiram nesta trajetória
- ◆ Ao Professor **Nathanael de Freitas Pinheiro Júnior**, por colaborar e orientar no processo da coleta de dados na Fiocruz.
- ◆ Ao Professor Doutor **Daniel Abensur Athanazio**, e à Doutoranda **Priscila Valera Guerra**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, sem os quais muito deixaria ter aprendido. Muito obrigada por enriquecer este trabalho.
- ◆ À minha tutora de MED-B51 Doutora **Maria Bethânia Toralles**, pela orientação e disponibilidade.
- ◆ Ao meus Colegas **Guilherme Queiroz Silva, Grazielle Passos, Raphael Barbosa, Jailton Campos e Euder Vila Nova** pela colaboração no levantamento das informações para construção do banco de dados dos pacientes que realizaram biópsia.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE QUADRO E TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. REVISÃO DA LITERATURA	5
IV. METODOLOGIA	9
V. RESULTADOS	10
VI. DISCUSSÃO	16
VII. CONCLUSÕES	19
VIII. SUMMARY	20
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
X. ANEXOS	24
•ANEXO I: Ficha de coleta	24
•ANEXO II: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	25

ÍNDICE DE QUADRO E TABELAS

QUADRO

QUADRO I: Classificação de BANFF 2009 para diagnóstico de biópsia de enxerto renal	7
---	----------

TABELAS

TABELA I:	5
TABELA 1: Características clínico-epidemiológicas dos pacientes do ano de 2011 a 2013	10
TABELA 2: Imunossupressão no momento da biópsia	11
TABELA 3: Alterações agudas segundo classificação de Banff	11
TABELA 4: Alterações crônicas segundo classificação de Banff	12
TABELA 5: Fibrose intersticial tubular aguda	12
TABELA 6: Infecções apresentados nas amostras	13
TABELA 7: Presença de necrose tubular aguda (NTA) nas amostras	13
TABELA 8: IFTA x perda do enxerto	14
TABELA 9: NTA x perda do enxerto	14
TABELA 10: Rejeição crônica x perda do enxerto	14

I.RESUMO

IMPACTO CLÍNICO DAS ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS NO PÓS-TRANSPLANTE RENAL: ESTUDO OBSERVACIONAL EM HOSPITAL DE REFERENCIA DE SALVADOR (BAHIA,BRASIL). **Introdução:** O transplante renal é uma alternativa de terapia renal substitutiva à DRC. Qualquer disfunção do enxerto manifestada clinicamente como alterações da filtração glomerular ou do sedimento urinário são investigados com a necessidade de realização de biópsia do enxerto. **Metodologia:** O estudo foi uma coorte retrospectiva, com análise do arquivo de biópsias do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz e prontuários no Hospital Ana Néry de pacientes que realizaram transplante renal. **Resultados:** O principal motivo para realização da biópsia foi a alteração da função renal (75,3%); 95,1% dos doadores foram falecidos; 54,3% dos pacientes eram do sexo masculino. As alterações histopatológicas, de acordo com a classificação de BANFF 07, mais prevalentes foram inflamação intersticial (28%), atrofia tubular (27%), fibrose intersticial (27%) e tubulite (19%). A glomerulopatia foi prevalente em 4,9%. Observou-se infecção em 9,8% das biópsias. As prevalências de NTA, IFTA, rejeição aguda e rejeição foram: 56,8%, 39,5%, 48,1% e 40,7%, respectivamente. Nas relações perda de enxertia x IFTA, perda x NTA e perda do enxerto x rejeição crônica, foi possível observar significância com qui-quadrado igual a 10,885 e $p = 0,012$; qui-quadrado 3,705 e $p = 0,05$ e qui quadrado 3,725 e $p = 0,05$, respectivamente. **Discussão:** A presença de IFTA, NTA ou rejeição crônica foi fator de risco para a perda do enxerto. **Conclusão:** É necessária a realização de biópsias protocolares a fim de detectar rejeições subclínicas para que episódios de perda do enxerto sejam menos frequentes e para melhorar a qualidade de vida do paciente transplantado.

Palavras chaves: transplante de rim, biópsia, rejeição do enxerto.

II.OBJETIVOS

PRINCIPAL

Avaliar o motivo da indicação e os principais diagnósticos histológicos em biópsias de rins transplantados segundo critérios do BANFF (2007).

SECUNDÁRIOS

1. Avaliar o motivo clínico e/ou laboratorial para a realização da biópsia renal em rim transplantado
2. Caracterização clínico-epidemiológica dos pacientes do estudo
3. Identificar as principais alterações histopatológicas para classificação dos critérios de BANFF
4. Impacto clínico das alterações histopatológicas na sobrevida do enxerto e óbito dos pacientes

III. REVISÃO DA LITERATURA

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome clínica com sintomas sistêmicos em quase todos os aparelhos. Sendo as principais causas da DRC o diabetes mellitus, a hipertensão e as doenças glomerulares. O dano funcional e progressivo ao parênquima renal, muitas vezes não pode ser reparado, pois a progressão da DRC não é interrompida mesmo quando o fator desencadeante é controlado. O paciente pode apresentar sintomas como fadiga, anorexia, manifestações do trato gastrointestinal – náusea, vômito, diarreia – prurido e fraqueza muscular e diminuição da acuidade mental.

Existe uma classificação de DRC em estágios, que variam de 1 a 5, que é relacionada à taxa de filtração glomerular do rim (TFG). Entre os estágios 3 e 4 já é possível observar alterações devido a progressão da DRC como a hipertensão, o hiperparatireoidismo secundário, acidose, e também sintomas urêmicos. No estágio 5, recomenda-se a realização de uma terapia renal substitutiva como a diálise ou o transplante. Nesse estágio, o paciente já progrediu para a doença renal crônica terminal, quando o rim praticamente não realiza as suas funções sendo necessários meios para que a vida seja mantida. No estágio 5, vê-se edemas periférico e pulmonar, fadiga, perda da força muscular, neuropatia periférica, pericardite e encefalopatia. Por isso, os fatores que devem ser avaliados regularmente são: sintomas da DRC avançada como a uremia, alterações no peso corpóreo, pressão arterial, edema, concentração sérica de ureia, albumina, cálcio, hemoglobina e clearance de creatinina. Sendo a TFG a mais precisa para analisar a função renal remanescente, pois ela reflete o número de néfrons funcionais (TFG < 60mL/min/1,73m² é indicativo de DRC).⁽¹⁾

Para o tratamento da DRC existem 3 modalidades de terapia que são elas a hemodiálise, a diálise peritoneal e o transplante renal. A diálise garante a remoção de toxinas e o controle hídrico mínimos para manutenção da sobrevivência, porém ainda não conseguiu reduzir o risco de complicações cardiovasculares. O transplante renal está indicado para os pacientes em DRC estágio 5 e proporciona melhor qualidade de vida e sobrevivência ao paciente, devido ao melhor controle metabólico e hídrico. O órgão a ser transplantado por ser de um doador vivo ou falecido. O doador vivo possui as vantagens de haver normalmente uma compatibilidade genética maior e menor tempo de isquemia, entre a retirada do órgão e o reimplante, geralmente na ordem de minutos. No doador falecido, a compatibilidade no sistema HLA é parcial ou ausente e há normalmente um tempo maior decorrido entre a

retirada do órgão do doador e o reimplante no receptor, geralmente algumas horas. Porém, após o transplante, ambos os tipos estão sujeitos a complicações que são muito semelhantes. O transplante de doadores falecidos é a principal fonte dos transplantes, mas devido baixa taxa de doação dos órgãos foi necessário uma expansão quanto aos critérios exigidos. Há diversas formas de complicações do transplante tais como as cirúrgicas, as infecciosas, as metabólicas, as cardiovasculares e as rejeições.^(2,3)

No pós-transplante são realizados exames periódicos para diagnosticar e prevenir rejeições. As rejeições e as infecções são mais frequentes nos primeiros 3 meses após o Tx Renal.

Mesmo com as técnicas para verificação da histocompatibilidade entre doador e receptor, como o exame de tipagem sanguínea (ABO), e dos antígenos (HLA- human leukocyte antigen) e o uso de imunossuppressores, a rejeição ainda consiste em um problema no pós-transplante. As rejeições do enxerto são processos imunológicos sendo classificadas em dois tipos, de acordo com as características histopatológicas da rejeição: celulares e humorais. As primeiras normalmente são agudas (ocorrem em até 6 meses após o transplante), e os linfócitos T são os principais mediadores do dano ao enxerto. No segundo tipo, o enxerto é agredido por anticorpos específicos (DSA) contra antígenos HLA do doador, produzidos pelo receptor. Esses anticorpos podem estar presentes no receptor antes do transplante, e assim, a rejeição poderá ocorrer nos primeiros dias ou semanas após o transplante. Os DSAs também podem ser produzidos num período mais tardio após o transplante, e assim a rejeição ocorre de forma progressiva e crônica, culminando com uma nova DRC.^{3,4} Para a classificação histopatológica da rejeição é utilizada a classificação da BANFF (Quadro I).⁽²⁻⁵⁾

QUADRO I. Classificação de BANFF 2009 para diagnóstico de biopsia de enxerto renal.

<p>1.Normal</p> <p>2. Rejeição mediada por anticorpos – caracterizada pela presença de depósito de C4d no enxerto, DAS e alterações histopatológicas características:</p> <p>a) Aguda: NTA, capilarite, glomerulite, arterites</p> <p>b)Crônica: duplo contorno da MBG glomerular, espessamento da MB de capilares peritubulares, IFTA, espessamento fibroso da intima dos vasos.</p>

CONTINUA

QUADRO I. [Continuação].

3. Alterações Borderline - alterações “suspeitas” para rejeição celular aguda, com ausência de arterites e lesões discordantes entre tubulites e infiltrados intersticiais.	
4. Rejeição celular	
a) Aguda	
Grau	Achados Histopatológicos
IA	Infiltrado inflamatório intersticial moderado/severo com tubulite moderada
IB	Infiltração inflamatória intersticial moderado/severo com tubulite severa
IIA	Arterite da íntima leve a moderada
IIB	Arterite da íntima severa
III	Arteritetransmural e/ou necrose fibrinóide da parede arterial com infiltrado inflamatório
b) Crônica	
Arteriopatia crônica do enxerto – fibrose da íntima arterial com infiltrado inflamatório	
5. Fibrose intersticial e atrofia tubular (IFTA), sem etiologia definida	
Grau	Achados Histopatológicos
I (leve)	<25% da área cortical
II (moderado)	26-50% da área cortical
III (severo)	>50% da área cortical
6. Outras- alterações não relacionadas a rejeição	

A proteinúria é bastante comum em transplantados e isso indica a perda do enxerto, além de estar associado a um risco de mortalidade e de doenças cardiovasculares, com prevalência de 7 a 45%. Em alguns casos a proteinúria é decorrente da perda funcional do enxerto e da presença nas biópsias algum tipo de doença glomerular, como as glomerulonefrites recorrente e “de novo”.⁽⁶⁾

As glomerulonefrites podem surgir em 3 situações clínicas:^(7,8)

1. As doenças encontradas tanto no rim remanescente quanto no rim transplantado são as mesmas quando analisados histologicamente;
2. Glomerulopatia no transplante com doença primária desconhecida;

3. De novo: a biópsia confirma que a doença ocorrida no rim transplantado não é a mesma que a do rim do receptor, por isso, diz que a doença do enxerto é chamada glomerulonefrite de novo.

As glomerulonefrites podem ser classificadas como:⁽⁹⁾

1. Recorrência da GN primária: devido a recorrência da glomeruloesclerose focal e segmentar (GESF), GN membranoproliferativa, nefropatia por IgA, nefropatia membranosa;
2. Recorrência da GN secundária: Lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome hemolítica urêmica, GN rapidamente progressiva, Síndrome de Goodpasture;
3. Recorrência de doença sistêmica ou metabólica: nefropatia diabética, amiloidose, esclerodermia, cistinose, oxalose;
4. GN De novo: síndrome de Goodpasture em paciente com a síndrome de Alport, nefropatia membranosa e GESF.

Entretanto, existem limitações para o diagnóstico da GN recorrente, pois muitos pacientes desconhecem a causa da doença renal primária e a realização de biópsia com análise através da microscopia óptica, imunofluorescência e microscopia eletrônica estão restritas a poucos centros de pesquisa. Mesmo com essas limitações, a biópsia renal continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico e o prognóstico das principais patologias do enxerto renal como rejeições, infecções, recorrências de doença de base e glomerulopatias.

IV.METODOLOGIA

O estudo é descritivo de caráter observacional e o desenho foi uma coorte retrospectiva de pacientes transplantados renais acompanhados no serviço de Nefrologia do Hospital Ana Nery (Complexo HUPES-UFBA).

Foi utilizada como fonte de dados a análise de prontuários médicos do ambulatório em um período entre os anos de 2008 e 2013. Foram coletados os dados dos pacientes que realizaram biópsia renal no período pós-transplante de ambos os sexos, maiores de 18 anos. Excluíram-se pacientes transplantados renais que não necessitaram realizar biópsia do enxerto. Todas as biópsias de enxerto renal são processadas e analisadas no Serviço de Patologia da FIOCRUZ-BA, onde está arquivado o banco de dados das biópsias.

Identificou-se o motivo da indicação da biópsia renal como alterações do sedimento urinário, suspeita de rejeição ou perda de função renal. Catalogaram-se as principais técnicas utilizadas na coloração pela microscopia óptica como PAS, Tricrômio de Masson, Prata e Hematoxilina-Eosina. Identificou-se os pacientes cujas biópsias foram processadas para microscopia de fluorescência e quais marcadores foram utilizados (IgM, IgG, C3, C4d, cadeia leve, fibrinogênio, C1q). Foi tentado identificar quantos pacientes necessitaram da microscopia eletrônica para o diagnóstico definitivo da amostra. Nos laudos das biópsias os principais achados histopatológicos das biópsias renais foram encontrados, como, rejeições celulares agudas e crônicas, rejeições humorais agudas e crônicas alterações glomerulares, túbulo-intersticiais e vasculares.

Os dados foram colocados em uma planilha e transpostos para um banco de dados elaborados no programa SPSS 19 e 20, com cálculo de acordo com o tipo da variável de frequências, médias \pm desvio padrão. Para a busca de correlações entre variáveis nominais e ordinais foram utilizados o chi-quadrado (χ^2) e o teste de Fischer, já para variáveis escalares, o teste t foi utilizado. Para a análise dos resultados, o nível de certeza estatístico assumido foi 95% ($p=0,05$).

V.RESULTADOS

Foram coletados cem por cento (n=81) das amostras de enxertos renais dos pacientes submetidos à biópsia no pós-transplante compreendidos entre os anos de 2011 e 2013. Sendo destes, 37 (45,7%) do sexo feminino e 44 (54,3%) do sexo masculino. A média de idade é de 36,17 anos sendo a mínima 18 anos e a máxima 75 anos. Concluimos que 47 pacientes apresentaram alguma doença de base como registrado pelo nefrologista clínico – 12 tinham hipertensão arterial sistêmica (HAS), 1 diabetes mellitus (DM), 11 glomerulonefrite crônica (GNC), 27 outros e indeterminada – como causa da doença renal crônica (DRC). Foram analisados os motivos da realização da biópsia, em que 61 (75,3%) cursaram com alteração da função renal, sendo 43 com creatinina elevada, 20 com proteinúria, 14 com hematuria, e por outros motivos – aumento do potássio e da ureia séricos, confirmar laudo de biópsia anterior.

Quanto as principais características clínico-epidemiológicas do estudo, foram encontradas informações acerca do tipo de doador de 77 (95,1%) pacientes, dos quais 19 (24,7%) eram doadores vivos e 58 (75,3%) eram doadores cadáveres; e apenas 4 (4,9%) pacientes não tinham nos registros o tipo do doador.

Tabela 1: Características epidemiológicas dos pacientes do ano de 2011 a 2013

	N	%
Sexo		
Feminino	37	45,7
Masculino	44	54,3
Causa de DRC		63
HAS	12	23,5
DM	1	2
GNC	11	21,5
Outras/indeterminada	27	53
Tipo de doador		95,1
Vivo	19	24,7
Falecido	58	75,3

Em seguida, identificamos se, no momento da biópsia, o paciente era submetido a algum tratamento imunossupressor. Apenas 21 (25,9%) dos pacientes não tinham dados referentes ao uso de algum imunossupressor. Nenhum paciente estava em uso de Ciclosporina

e Simulect. E 21 pacientes estavam em uso de prednisona, micofenolato e tacrolimus; enquanto que 15 administravam prednisona, azatioprina e tacrolimus.

Tabela 2: Imunossupressão no momento da biópsia

	SIM
Prednisona	48 (80%)
Azatioprina	16 (26,7%)
Micofenolato	24 (40%)
Tacrolimus	44 (73,3%)
Everolimus	-
Timoglobulina	14 (23,3%)

A seguir, apresentaremos as principais alterações agudas e crônicas presentes nas amostras segundo a classificação de Banff. Quanto às alterações agudas mais prevalentes, a tubulite está presente em 45 biópsias seguida de 44 glomerulites, 43 inflamação intersticial e 42 arterite intimal. E as alterações crônicas mais prevalentes foram fibrose intersticial em 45 laudos, sendo que a glomerulopatia, atrofia tubular e expansão mesangial tiveram a mesma prevalência igual a 43. Observamos 30 (%) laudos que não apresentaram qualquer tipo de rejeição.

Tabela 3: Alterações agudas segundo classificação de BANFF 07

	Grau 0 (%)	Grau I(%)	Grau II(%)	Grau III(%)
g(glomerulite)	41	2	-	1
i(inflamação intersticial)	15	26	2	-
t (tubulite)	26	17	2	-
ah (espessamento arteriolar hialino)	11	7	2	1
v(arterite intimal)	36	6	-	-
Cpt (pericapilarite)	21	4	-	-

Tabela 4: Alterações crônicas segundo classificação de BANFF 07

	Grau 0(%)	Grau I (%)	Grau II(%)	Grau III(%)
cg(glomerulopatia)	41	1	-	1
ci(fibrose intersticial)	18	19	7	1
ct(atrofia tubular)	16	20	6	1
Cah	10	1	2	0
mm(crescimento da matriz mesangial)	38	3	1	1
cv(estreitamento da íntima)	22	13	5	2

Do total de biópsias realizadas, apenas 14 (17,3%) foram submetidas à imunofluorescência, sendo pesquisadas cadeias leve e Cd4, IgG, IgA, IgM. Destas, 8 (57,1%) pesquisou-se a presença de C4d; em 5 (62,5%) o C4d foi positivo, 2 (25%) C4d estava ausente e em 1 biópsia não havia o resultado da imunofluorescência.

No que diz respeito a fibrose intersticial e atrofia tubular (IFTA), 32 (39,5%) laudos mostraram algum grau desta alteração, e 30 (37%) laudos explicitaram a ausência de IFTA.

Tabela 5: Fibrose intersticial tubular aguda

	n (32)	%
IFTA		39,5
Grau I	19	59,4
Grau II	10	31,2
Grau III	3	9,4

Apenas tivemos 4 (4,9%) pacientes com alguma glomerulopatia, sendo que três desses pacientes não apresentava etiologia da DRC. Enquanto que os outros dois, um era portador de DM2 e lúpus eritematoso sistêmico.

A presença de GN nas biópsias foi percebida em 4 amostras, sendo 3 GESF e 1 GNPM.

Depois foi analisada a associação de GN no achado histopatológico com a causa da DRC. Três continham registro sobre a causa da DRC, sendo que a GNPM estava presente no enxerto do paciente com DM e LES, a HAS no enxerto da GESF, 1 GESF apresentava DRC indeterminada.

Observamos 8 (9,8%) registros de infecção nos laudos das biópsias. Destes, 3 (37,5%) eram pielonefrites agudas (PNA) e 5 (62,5%) virais.

Tabela 6: Infecções apresentadas nas amostras

	n (8)	%
Infecções		
PNA	2	25
Vírus		
Poliomavírus	4	80
Citomegalovírus	1	20

A necrose tubular aguda está presente em 46 (56,8%) laudos, dos quais 17 (37%) não tem especificando a intensidade desta alteração.

Tabela 7: Presença de necrose tubular aguda (NTA) nas amostras

	n (46)	%
NTA		
Leve	10	21,7
Moderada	12	26,1
Intensa	7	15,2

Quanto a presença de rejeição, 39 foram de rejeição aguda e 33 de rejeição crônica. Quatro amostras apresentavam rejeição humoral sendo 2 RAMA; e 14 amostras tinham RAC, sendo que 4 eram *borderline*.

Foi observada a perda de enxerto em 9 pacientes, média de idade 35,33 anos, com tempo médio de transplante igual a 12,2 meses, apenas 1 (um) paciente apresentou rejeição (RAC), 1 *borderline*, 5 (cinco) tinham IFTA e em 7 (sete) foi observada NTA.

A fim de analisar a perda do enxerto, comparando esta variável com as seguintes: rejeição aguda, rejeição crônica, IFTA e NTA. Quando comparado com rejeição aguda, percebemos que não houve significância com um qui-quadrado igual a 2,696 e um $p = 0,101$. Contudo, quando cruzamos os dados com IFTA, foi possível observar significância com qui-quadrado igual a 10,885 e $p = 0,012$. A mesma constatação de significância ocorre quando foram analisadas a perda do enxerto na NTA, sendo o qui-quadrado 3,705 e $p = 0,05$, e quando analisados a presença de rejeição crônica na sobrevida do enxerto encontramos qui quadrado de 3,725 e $p = 0,05$.

Tabela 8: IFTA x perda do enxerto

	Perda do enxerto		Total
	Não	Sim	
IFTA			
Grau 0	24	-	24
Grau I	12	6	18
Grau II	9	1	10
Grau III	3	-	3
Total	48	7	55

Tabela 9: NTA x perda do enxerto

	Perda do enxerto		Total
	Não	Sim	
NTA			
Não	32	2	34
Sim	37	10	47
Total	69	12	81

Tabela 10: Rejeição crônica x perda do enxerto

	Perda do enxerto		Total
	Sim	Não	
Rejeição crônica			
Sim	7	26	33
Não	0	15	15
Total	7	41	48

VI.DISSCUSSÃO

Este estudo trata-se de um estudo observacional retrospectivo em que buscou-se analisar as alterações histopatológicas do enxerto no pós-transplante renal cujo motivo principal para realização da biópsia foi a disfunção do enxerto. Como resultado, encontramos baixa prevalência de rejeição humoral e mediada por células T.

Encontramos maior proporção de biópsias de pacientes do sexo masculino (54,3%), com média de idade 36,17 anos; elevada prevalência de doadores falecidos (75,3%), e tendo como a principal causa da doença renal crônica causa indeterminada, seguida por HAS, GNC e DM, não havia padronização dos esquemas de imunossupressão. Tais dados acerca da causa básica da DRC são similares aos observados por Cherchiglia ET AL. Entretanto, Souza ET AL realizou um estudo com biópsias protocolares no 3º mês pós-transplante, mostrando que a média de idade era 47 anos, e 52,3% dos pacientes eram do sexo feminino, e todos encontravam em uso de tacrolimus, prednisona e micofenolato.

No presente estudo, o principal motivo da realização da biópsia foi a disfunção clínica do enxerto, sendo de maior prevalência a alteração do nível sérico de creatinina, seguida por proteinúria e hematúria. No estudo de Sellarés ET AL, as biópsias foram realizadas por terem indicação clínica, e nele também foi observado que o principal motivo para biopsiar o tecido renal foi a alteração da função do enxerto – função retardada do enxerto (2%), perda rápida da função do enxerto (25%), perda lenta da função do enxerto (36%), função comprometida do enxerto estável (17%) – seguida por proteinúria (20%). Em biópsias protocolares o motivo da biópsia é detectar alterações subclínicas sem que haja alteração da função renal, por isso, as prevalências dos achados histopatológicos são diferentes das biópsias que são feitas apenas quando existe alteração do estado clínico do paciente. Segundo Sementilli ET AL, existem estudos que relatam não haver valor preditivo das biópsias de três meses quando comparadas as de longo prazo. Porém, as biópsias realizadas entre seis a 1 ano após transplante revelaram maior valor na avaliação do transplante a longo prazo.

A necrose tubular aguda (56,8%) foi a principal alteração encontrada nas amostras de enxerto. Tal resultado não é diferente do encontrado por Castro MCR ET AL ao avaliar disfunções renais agudas com sintomas clínicos, em que a presença de NTA corresponde a 47,5%. Em contrapartida, Sellarés ET AL observou prevalências diferentes. Neste estudo, as principais alterações evidenciadas foram IFTA (11%), CNIT (10%), GN (9%), NTA (5%) e

PVN (2%). No estudo de biópsia protocolar de Souza ET AL, não foi registrada a ocorrência de NTA.

Observou-se 18 episódios de rejeição, 4 do tipo humoral e 14 mediada por células T. Nos laudos, houveram registros de rejeição do tipo humoral e mediada por células T, sendo a RAC mais prevalente e apenas 2 RAMA e 2 RCMA. Sellarés ET AL, no entanto, encontrou maior incidência de rejeição mediada por anticorpos (22,4%), seguida por *borderline* (15%) e rejeição mediada por células T (6%). Em biópsias protocolares, a incidência de rejeição subclínica diminui proporcionalmente ao tempo de transplante: > 60% em 1 mês, > 45% entre 3 e 6 meses, 25% em 12 meses. Essa incidência de rejeição está relacionada à imunossupressão, compatibilidade do HLA e estado clínico do doador. Quando analisados os resultados de estudos com biópsias protocolares, foi percebido que houve total discordância do encontrado no presente estudo. T Shimizu et al registrou 46 amostras contendo rejeições vasculares crônicas, destas, as principais rejeições encontradas foram RAMA (29%), RAC (21%), RCMA (12%), RCMA e RAC (3%), RAMA e RAC (3%). Enquanto que, em nosso estudo, nenhuma amostra com rejeição vascular crônica apresentou rejeição mediada por anticorpo, somente 3 apresentaram RAC isolada e 2 *borderline*.

A fibrose intersticial tubular aguda (IFTA) teve prevalência de 39,5% nas amostras dos enxertos renais. Sendo, portanto, a segunda alteração histopatológica de maior prevalência. Todavia, Sellares et al., encontrou IFTA somente em 11% das biópsias, enquanto que Castro MCR et al., não relatou caso de IFTA em nenhum dos episódios de disfunção renal aguda. Prevalência baixa também foi observada no estudo de Souza et al. realizado com biópsias protocolares, de um total de 128 pacientes, 14,15% tinham IFTA grau I nos enxertos, e nos laudos do presente estudo 59,4% eram IFTA grau I.

Pacientes transplantados estão sob alto risco de desenvolverem infecção por fazerem uso constante de imunossupressores. As infecções estiveram presentes em 8,6% dos enxertos, destes, 2 PNA, 4 PMV e 1 CMV. As infecções por vírus são frequentes no enxerto, sendo a prevalência de CMV maior que a de PV. Conforme encontrado na literatura, o CMV é uma complicação comum no pós-transplante renal e uma das principais causas de morbidade e mortalidade dos receptores de órgãos transplantados. O episódio de CMV na histopatologia era em uma paciente do sexo feminino, com tempo de transplante de 9 meses, cursava com piora da função do enxerto. De acordo com B. Einollah, a incidência de infecção por CMV é de 21,9% e dos pacientes com marcador positivo para o vírus, 24% tinham < 3 meses de

transplante, 52% entre 2 a 6 meses e 13% com > 6 meses, 63% eram do sexo masculino com média de idade de 38+- 15 anos; foram considerados fatores de risco relevantes o tempo de transplante e a diminuição da função do enxerto. No estudo Sellarés et al., relataram a prevalência de 2% de PMV de um total de 314, havendo, portanto, uma similaridade nos resultados encontrados. Já em biópsias protocolares, como as relatadas por Souza et al., 1,55% apresentaram marcação positiva para o poliomavírus e 46,1% das amostras foram normais.

Apesar de haver realização de biópsia no Hospital Ana Nery desde o ano de 2008, os laudos referentes a partir deste ano até 2010 não foram obtidos na Fiocruz, pois o serviço desta instituição não tinha patologista exclusivo para leitura das lâminas. Por isso, foram excluídos os laudos compreendidos entre os anos de 2008 e 2010.

Além disso, biópsias do ano de 2011 ainda não apresentavam uniformidade nos laudos, sendo somente percebida a partir de 2012, tendo em vista que apenas um patologista analisava a maioria das amostras.

A perda de enxerto foi documentada em 9 pacientes, 1 apresentou RAC, 1 *borderline*, 5 IFTA e 7 NTA, houve significância estatística na perda do enxerto apenas nos casos que evidenciaram IFTA e NTA. Sabe-se que, a sobrevida do enxerto é maior se o órgão for de um doador vivo. Entretanto, outras situações influenciam na sobrevida do órgão, como por exemplo a presença de IFTA, que, segundo López, Sola, Jironda ET AL., no pós-transplante confere um prognóstico ruim. Em seu estudo, 52% das biópsias com IFTA grau II e III evoluíram com perda do enxerto. Sellarés ET AL., evidenciaram a perda do enxerto em 23%, óbito com enxerto funcionando em 15% e óbito com falha na função do enxerto em 57, somado a isso, houve alta prevalência de IFTA (11%), rejeição (29%) e NTA (5%).

VII. CONCLUSÕES

1. O principal motivo de realização da biópsia foi a disfunção do enxerto
2. Houve maior prevalência de homens submetidos a realização de biópsia
3. As causas de DRC indeterminadas foram as mais prevalentes
4. Entre as alterações agudas segundo a classificação de BANFF 07 a mais prevalente foi inflamação intersticial
5. Entre as alterações crônicas, as mais prevalentes foram fibrose intersticial (ci) e atrofia tubular (ct)
6. Houve baixa prevalência de infecções
7. Houve alta prevalência de IFTA, NTA, rejeição aguda e rejeição crônica
8. A presença de IFTA foi significativa para a perda do enxerto
9. A presença de NTA teve impacto na sobrevida do enxerto
10. Houve significância estatística entre a perda do enxerto e presença de rejeição crônica
11. Não houve impacto na sobrevida do enxerto quando na presença de rejeição aguda

VIII.SUMMARY

CLINICAL IMPACT OF HISTOPATHOLOGICAL CHANGES IN POST-KIDNEY TRANSPLANTATION: AN OBSERVATIONAL STUDY IN A HOSPITAL OF REFERENCE IN SALVADOR (BAHIA, BRAZIL).

Introduction: Renal transplantation is an alternative of renal therapy for CKD. Any graft dysfunction clinically manifested as changes in glomerular filtration rate and urinary sediment are investigated with the need of a biopsy of the graft. **Methodology:** The study was a retrospective cohort analysis of biopsies files from Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz and Hospital Ana Néry records of patients whom underwent kidney transplantation. **Results:** The main reason for biopsy was the renal dysfunction (75.3%); 95.1% of donors were deceased; 54.3% of patients were male. The most prevalent histopathological changes, according to the classification Banff 07, were interstitial inflammation (28%), tubular atrophy (27%), interstitial fibrosis (27%) and tubulitis (19%). The glomerulopathy was prevalent in 4.9%. Infection was observed in 9.8% of renal allografts. The prevalence of ATN, IFTA, acute rejection and chronic rejection were: 56.8%, 39.5%, 48.1% and 40.7%, respectively. Analysing graft loss x IFTA, graft loss x ATN and graft loss x chronic rejection, was observed significance with chi-squared 10.885 and $p = 0.012$; chi-square 3.705 and $p = 0.05$ and $p = 3.725$ chi square 0.05, respectively. **Discussion:** The presence of IFTA, ATN or chronic rejection was a risk factor for graft loss. **Conclusion:** It is necessary to perform protocol biopsies to detect sub-clinical episodes of rejections so graft loss will be prevented earlier and therefore will be able to improve the quality of life of recipient.

Key-words: kidney transplantation, biopsy, graft dysfunction.

IX.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GOLDMAN L.; Ausiello DC. Cecil Tratado de medicina interna. 23. ed. Rio de Janeiro. Elsevier: 2008.
2. Williams WW, Taheri D, Tolckoff-Rubin N, Colvin RB. Clinical role of the renal transplant biopsy. *Nat Rev Nephrol.* 2012 Feb; 8(2): 110–21.
3. Racusen LC, Regele H. The pathology of chronic allograft dysfunction. *Kidney Int.* 2010 Dec;78(S119):S27–32.
4. Perez-Flores I, Santiago JL, Calvo-Romero N, Barrientos-Guzmán, N A, et al. Different Impact of Pretransplant Anti-HLA Antibodies Detected by Luminex in Highly Sensitized Renal Transplanted Patients. *BioMed Res Int.* 2013 Sep 5;2013:e738404.
5. Sementilli A, David DR, Malheiros D, Visona I, Pêgas KL, Franco MF, et al. Patologia do transplante renal: achados morfológicos principais e como laudar as biópsias=Renal transplant pathology: main morphological findings and how to sign out biopsies. *Renal transplant pathology: main morphological findings and how to sign out biopsies* [Internet]. 2008 [cited 2015 Apr 4]; Available from: <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/52400>
6. Shamseddin MK, Knoll GA. Posttransplantation Proteinuria: An Approach to Diagnosis and Management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jul 1;6(7):1786–93.
7. Fotheringham J, Angel CA, McKane W. Transplant Glomerulopathy: Morphology, Associations and Mechanism. *Nephron Clin Pract.* 2009;113(1):c1–7.
8. Ponticelli C, Coppo R, Salvadori M. Glomerular diseases and transplantation: similarities in pathogenetic mechanisms and treatment options. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Sep 15;gfq574.
9. Golgert WA, Appel GB, Hariharan S. Recurrent Glomerulonephritis after Renal Transplantation: An Unsolved Problem. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 May 1;3(3):800–7.

10. López V, Sola E, Jironda C, León M, García I, Gutierrez C, et al. Biopsies in renal transplant patients with proteinuria: histological findings. *Transplant Proc.* 2011 Aug;43(6):2191–3.
11. Souza FA de, Joelsons G, Di Domenico T, Montenegro RM, Spuldaro F, Pedroso JF, et al. Biópsias protocolares no terceiro mês revelam elevada incidência de agressões sub-clínicas ao enxerto renal. 2013 [cited 2015 Oct 19]; Available from: <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/119700>
12. Carpio VN, Rech C, Eickhoff EI, Pegas KL, Edelweiss MIA, Gonçalves LFS, et al. Clinical and pathological correlations of C4d immunostaining and its influence on the outcome of kidney transplant recipients. *J Bras Nefrol.* 2011 Sep;33(3):329–37.
13. De Castro MCR, Chocair PR, Saldanha LB, Nahas W, Arap S, Sabbaga E, et al. Comparação entre diagnósticos clínicos e histológicos no pós-transplante renal. *Rev Med Bras.* 1998;44(2):155–8.
14. Einollahi B. Cytomegalovirus Infection following Kidney Transplantation: a Multicenter Study of 3065 Cases. *Int J Organ Transplant Med.* 2012;3(2):74–8.
15. Kulkarni P, Uppin MS, Prayaga AK, Das U, Dakshina Murthy KV. Renal allograft pathology with C4d immunostaining in patients with graft dysfunction. *Indian J Nephrol.* 2011;21(4):239–44.
16. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Sis B, Hidalgo LG, Matas AJ, et al. Inflammation lesions in kidney transplant biopsies: association with survival is due to the underlying diseases. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2011 Mar;11(3):489–99.
17. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva Jr. H, Harada KM, Garcia VD, Abbud-Filho M, et al. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. *J Bras Nefrol.* 2011 Dec;33(4):472–84.
18. Liapis H, Storch GA, Hill DA, Rueda J, Brennan DC. CMV infection of the renal allograft is much more common than the pathology indicates: a retrospective analysis of qualitative and quantitative buffy coat CMV-PCR, renal biopsy pathology and tissue CMV-PCR. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2003 Feb;18(2):397–402.
19. Cherchiglia ML, Machado EL, Szuster DAC, Andrade EIG, Acúrcio F de A, Caiaffa WT, et al. Epidemiological profile of patients on renal replacement therapy in Brazil, 2000-2004. *Rev Saúde Pública.* 2010 Aug;44(4):639–49.
20. Bittencourt ZZL de C, Alves Filho G, Mazzali M, Santos NR dos. Quality of life in renal transplant patients: impact of a functioning graft. *Rev Saúde Pública.* 2004 Oct;38(5):732–4.
21. Shimizu T, Toma H, Shibahara R, Tsunoyama K, Izuka J, Nozaki T, et al. Clinical and pathological analyses of chronic vascular rejection after kidney transplantation. *Nephrol Carlton Vic.* 2015 Jul;20 Suppl 2:20–5.

22. Sousa SR de, Galante NZ, Barbosa DA, Pestana JOM. Incidence of infectious complications and their risk factors in the first year after renal transplantation. *J Bras Nefrol.* 2010 Mar;32(1):77–84.

X.ANEXOS**ANEXO I - Ficha de coleta**

Identificação:	
Número do Prontuário:	
Gênero	
Idade	
Tempo de diálise	
Tipo de diálise	
Causa da DRC	
Tipo do Doador	
Motivo da Biopsia	
Alterações agudas BANFF	
Alterações crônicas BANFF	
IMF	
RAMA	
RCMA	
Nível RAC	
IFTA	
Glomerulonefrite	
Infecção	
NTA	
DSA	
Imunoindução	
Dosagem creatinina 1 mês pós-tx	
Dosagem creatinina 6 meses pós-tx	
Dosagem creatinina 12 meses pós-tx	
Dosagem creatinina 24 meses pós-tx	
Perda de enxerto	
Óbito	

ANEXO II - Parecer do CEP

HOSPITAL ANA NERY -
HAN/SESAB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alterações histopatológicas no pós-transplante renal

Pesquisador: Carolina Lara Neves

Área Temática:

Versão:

CAAE: 30747914.3.0000.0045

Instituição Proponente: Hospital Ana Nery - HAN/SESAB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 727.466

Data da Relatoria: 31/07/2014

Apresentação do Projeto:

O estudo é descritivo de caráter observacional e o desenho será de uma coorte retrospectiva de pacientes transplantados renais acompanhados no serviço de Nefrologia do Hospital Ana Nery (Complexo HUPES-UFBA).

Será utilizada como fonte de dados a análise de prontuários médicos do ambulatório em um período entre os anos de 2008 e 2013. Identificaremos os pacientes que realizaram biópsia renal no período pós-transplante de ambos os sexos, maiores de 18 anos. Excluiremos pacientes transplantados renais que não necessitaram realizar biópsia do enxerto. Todas as biópsias de enxerto renal são processadas e analisadas no Serviço de Patologia da FIOCRUZ-BA, onde está arquivado o banco de dados das biópsias.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o motivo da indicação e os principais diagnósticos histológicos em biópsias de rins transplantados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Será um estudo de caráter observacional, baseado em revisão de prontuários, sem qualquer intervenção.

Os autores se comprometem a não divulgar qualquer informação que possa ser utilizada para identificação dos pacientes estudados, em qualquer fase da investigação. Por tratar-

Endereço: Rua Saldanha Marinho, s/nº
 Bairro: Caixa D'Água CEP: 40.323-010
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3342-2505 Fax: (71)3117-1972 E-mail: armento@terra.com.br

**HOSPITAL ANA NERY -
HAN/SESAB**



Contribuição do Parecer: 727.488

se de um estudo observacional, de revisão de prontuários, o proposto estudo é exequível e não oferece riscos aos participantes, autores e colaboradores. Dessa forma, não será necessária a utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa está de acordo com conceitos éticos em seres humanos, devendo melhorar a descrição/ metodologia do projeto, assim como adequar o cronograma.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatórios:
dispensa TCLE

Recomendações:

sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 24 de Julho de 2014

**Assinado por:
ARMÊNIO COSTA SUBMARÃES
(Coordenador)**

Endereço: Rua Saldanha Maranhão, s/nº
Bairro: Cabeceiras D'Água CEP: 40.320-010
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3342-3535 Fax: (71)3117-1972 E-mail: armenio@hans.com.br