

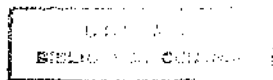
Este exemplar corresponde a versão final da tese de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Médicas, para obtenção do título de Doutor em Medicina área de Medicina Interna, pelo médico Marilda Mazzali.
Campinas, 23 de outubro de 1992.

Cariluo
Prof. Dr. Gentil Alves Filhos-
MARILDA MAZZALI

BIÓPSIA PERCUTÂNEA DO RIM TRANSPLANTADO : ACHADOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E ANÁTOMO-PATOLÓGICOS.

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre .

Orientador: Prof. Dr. Gentil Alves Filho†



Ao meu orientador,
Prof.Dr. Gentil Alves Filho,
pelo incentivo e pela paciência.

À memória de meu pai

AGRADECIMENTOS

À minha mãe Ivete,

Ao meu irmão Junior,

Aos meus amigos,

A todos aqueles, que direta ou indiretamente,
contribuíram para a realização deste trabalho.

outubro/1992.

I N D I C E

-INTRODUÇÃO.....	Pg. 01
-OBJETIVOS.....	Pg. 41
-MATERIAL E MÉTODOS.....	Pg. 42
-RESULTADOS.....	Pg. 58
-DISCUSSÃO.....	Pg. 85
-CONCLUSÃO.....	Pg.101
-BIBLIOGRAFIA.....	Pg.104
-TABELAS.....	Pg.129

I: INTRODUÇÃO

HISTÓRICO:

A história do transplante de órgãos data do início do século, quando Ulman ¹⁴¹, em 1902, realizou o primeiro autotransplante experimental em cão, transpondo o rim para região cervical do animal. Trabalhos experimentais subsequentes foram realizados por Carrel ²⁵ em 1912, com o objetivo de estabelecer a possibilidade cirúrgica de transplante renal.

No início do século os métodos de avaliação de função renal eram primitivos, assim como o conhecimento dos mecanismos de rejeição de enxerto, desestimulando a pesquisa do transplante de órgãos no período que antecedeu a Primeira Guerra Mundial.

Em 1906 Jaboulay ⁶¹ havia tentado realizar transplantes renais heterólogos em humanos, utilizando rins oriundos de porco e cabra, implantando-os no braço e no pescoço de pacientes portadores de Insuficiência Renal Crônica, também sem sucesso. Outros xenotransplantes também foram realizados, e Unger relacionou o insucesso dos procedimentos à existência de uma possível barreira bioquímica ao órgão transplantado ⁵⁰.

Até o início da década de 50, poucos eventos na área de transplante de órgãos despertaram interesse. Em 1933 Yu Yu Voronoy realizou o primeiro transplante renal entre humanos, utilizando doador cadáver, com perda imediata do enxerto. ^{50, 113}

O marco inicial no desenvolvimento do transplante data de 1946, quando Hufnagel, Hume e Landsteiner realizaram um transplante renal, utilizando rim de cadáver e implantando-o no braço de um paciente portador de Insuficiência Renal Aguda, propiciando sua recuperação.^{50,113}

Com a investigação dos mecanismos imunológicos envolvidos no transplante de órgãos, a perda do enxerto passou a ser reinvestigada. Simonsen e Dempster, em trabalhos isolados, provaram que a melhor localização para o rim transplantado era a posição pélvica e que sua falência era devida a mecanismos imunológicos.

Vários transplantes renais em humanos foram realizados no início da década de 50 por Küss, Servelle, Dubost e pelo serviço de Boston, porém nenhum obteve sucesso relevante, apesar da utilização de ACTH e corticosteróides na imunossupressão.^{50,71,113}

O primeiro transplante intervivos foi realizado por Michon em 1953, evoluindo com perda do enxerto no vigésimo segundo dia pós-operatório. Estas experiências anteriores propiciaram a realização do primeiro transplante renal intervivos utilizando gêmeos idênticos, por Murray⁹², em 1954, no Peter Bent Brigham Hospital^{50,91}. Desde então, vários transplantes renais passaram a ser realizados com sucesso, trazendo à tona um novo problema: a imunossupressão.

A primeira técnica de imunossupressão utilizada foi a irradiação corporal total, entre 1959 e 1962¹⁰². Nessa mesma

época, Schwartz e Dameshek propuseram a administração de drogas antineoplásicas, como a 6-mercaptopurina e o metrotexate na imunossupressão destes pacientes. Estas drogas se mostraram mais eficazes que o corticóide utilizado isoladamente, porém apresentavam muitos efeitos colaterais ^{50.113}.

Na tentativa da utilização de outras drogas antineoplásicas e seus derivados, foi desenvolvida a azatioprina, um derivado imidazólico da 6-mercaptopurina, que provou ser mais eficaz e menos tóxica que aquela droga, passando a ser utilizada em transplantes renais de humanos a partir de 1961. A associação de Azatioprina e Prednisona foi relatada por Starlz e Goodwin¹³⁶, tornando-se o regime imunossupressor mais eficaz para a época.

Durante a década de 60 o desenvolvimento dos métodos dialíticos proporcionou um melhor preparo e maior retaguarda ao suporte do paciente submetido ao transplante renal. ^{50.113}

A descoberta dos antígenos de histocompatibilidade HLA e a sua tipagem em tecidos, utilizada rotineiramente a partir de 1962, bem como a introdução da técnica de pesquisa de anticorpos citotóxicos pré formados (Cross Match) entre doador e receptor por Kissmeyer-Nielsen⁶³ em 1966, levaram à redução da incidência de rejeição hiperaguda.

O desenvolvimento do conhecimento na área da imunologia, associado ao aumento do número de pacientes portadores de Insuficiência Renal Crônica mantidos vivos em tratamento dialítico, estimularam o desenvolvimento do transplante renal, tanto com doador vivo como com doador cadáver.

O avanço no campo da imunossupressão prosseguiu com o desenvolvimento da globulina antilinfocítica e sua utilização em protocolos clínicos a partir de 1967, por Starlz ¹³⁶.

A década de 70 foi o período de consolidação do transplante renal e do acúmulo de experiência em transplantes, além do aperfeiçoamento de métodos de tipagem HLA e do incremento da procura de órgãos de doador cadáver, com o estabelecimento do conceito de morte encefálica.

Também da década de 70 vem a demonstração do benefício das transfusões sanguíneas no prognóstico do transplante renal, por Opelz, em 1973 ⁵⁰.

O final da década de 70 caracterizou-se por inovações na tipagem HLA e na imunossupressão do transplante, com a determinação do locus DR por Ting e Morris em 1978, além do desenvolvimento de um novo agente imunossupressor, a Ciclosporina A, sintetizada a partir do fungo *Trichoderma polysporum* (Borel, 1976), e cujo mecanismo de ação baseava-se na inibição da interleucina II ⁹⁸.

No início da década de 80 a ciclosporina foi liberada para uso clínico, tendo se mostrado um agente imunossupressor potente, com melhora na sobrevida do enxerto e de paciente. ^{30, 50, 113}

A possibilidade da realização de transplantes com diferentes órgãos, assim como o aperfeiçoamento de drogas imunossupressoras, o diagnóstico precoce da rejeição e os conhecimentos na área da imunologia propiciaram a investigação de

agentes imunossupressores ainda mais potentes, como os anticorpos linfocitários monoclonais específicos, como o OKT3.

Com o avanço da terapêutica imunossupressora ocorreu uma melhora na sobrevida, tanto de paciente como de enxerto. No entanto, outros fatores de risco surgiram para o paciente transplantado, aumentando sua vulnerabilidade tanto para agentes infecciosos como para neoplasias.

A monitorização da função renal e da imunossupressão após o transplante tornou-se essencial, com mensuração de níveis séricos de creatinina, análise de sedimento urinário, hemograma, controle de peso e pressão arterial, além de avaliação clínica, a intervalos regulares, com a finalidade de detectar precocemente alterações no paciente e na função do enxerto, com consequente redução da morbimortalidade do transplante renal.

AValiação DE FUNÇÃO RENAL DO PACIENTE TRANSPLANTADO .

DEFICIT DE FUNÇÃO RENAL:

A elevação dos níveis séricos de creatinina, acima de 25% de seu valor basal, pode ser devida a episódios de rejeição aguda ou crônica, dependendo da fase pós transplante em que estas alterações ocorram.

No pós transplante renal imediato as elevações dos níveis séricos de creatinina podem ser devidas à necrose tubular

aguda, rejeição celular aguda, infecção, hiperglicemia, estenose de artéria renal, linfocele, obstrução ureteral, necrose cortical e/ou nefrotoxicidade pela ciclosporina.^{89,133,146}

A hiperglicemia pode estar associada com elevações de creatinina sérica em pacientes diabéticos submetidos a transplante renal, sendo o quadro de deficit de função reversível com o controle dos níveis glicêmicos. Matas⁸⁹ atribui esta elevação de creatinina acompanhando a hiperglicemia a fatores como interferência no método de dosagem de creatinina pelo método de Jaffe, elevação de osmolaridade provocada pela hiperglicemia com conseqüente elevação de níveis séricos de creatinina e indução de diurese osmótica pela hiperglicemia, com conseqüente hipovolemia e insuficiência renal aguda.

Estenose de artéria renal em geral é secundária a alterações na anastomose vascular durante o transplante renal, cursando com hipertensão arterial de difícil controle e presença de sopro na região do enxerto. A elevação dos níveis séricos de creatinina é atribuída à isquemia distal secundária à estenose vascular.¹⁴⁶

Complicações ureterais ⁷³ são frequentemente associadas a problemas técnicos ou à rejeição aguda, com conseqüente isquemia do ureter. Das alterações ureterais precoces, a fístula urinária é a mais frequente. Alterações tardias incluem estenose de ureter, fístula urinária, litíase renal ou ureteral, abscesso ou fibrose periureteral.

Linfocèle é diagnosticada pela visualização de coleção

perirrenal à ultrassonografia do enxerto. Ocorre em 6 a 18% dos transplantes renais ⁸⁸, podendo ser secundária a lesão de linfáticos durante o ato cirúrgico e potencializada por mecanismos que aumentem o fluxo linfático, como diuréticos, obstrução ureteral e altas doses de corticóide ⁷⁹.

O diagnóstico diferencial entre rejeição aguda e necrose tubular aguda não pode ser feito através de exames laboratoriais. Neste caso, a biopsia renal diferencia entre rejeição aguda, necrose tubular aguda e nefropatia tubulo intersticial aguda.

Necrose cortical também é uma das causas precoces de elevação de creatinina, porém associa-se frequentemente à anúria e ausência de fluxo em artéria e/ou veia renal à ultrassonografia ^{90, 112, 123}.

Outra causa de deficit de função do enxerto é a nefrotoxicidade pela ciclosporina. O diagnóstico pode ser sugerido através da biopsia renal, e os níveis sanguíneos de ciclosporina, dosados por radioimunoensaio monoclonal, auxiliam o diagnóstico.

As alterações tardias da função renal costumam ser de aparecimento insidioso e geralmente acompanhados de graus variados de proteinúria e hipertensão arterial. As causas mais frequentes de disfunção tardia do enxerto são rejeição crônica, glomerulonefrites recidivantes, de novo ou glomerulopatia do transplante, além de nefrotoxicidade crônica pela ciclosporina.

Pela semelhança de apresentação clínica destas

alterações tardias, a biopsia renal passa a ser mandatória para o diagnóstico diferencial, prognóstico e terapêutica nesta fase.

Outras causas de deficit tardio de função renal, porém raras são obstrução de luz ureteral por fibrose ou por cálculos. Alterações vasculares nesta fase em geral são devidas a estenose de artéria renal.

ALTERAÇÕES DE SEDIMENTO URINÁRIO:

As alterações do sedimento urinário em pacientes transplantados e sua correlação com os achados histológicas glomerulares foram objeto de estudo de vários autores. A hematúria parece não apresentar valor preditivo, exceto nos casos de hematúria glomerular, com dismorfismo eritrocitário presente, e associada à proteinúria.

A presença de linfocitúria foi considerada como indicativo de rejeição imunológica por vários autores¹²⁹, não sendo comprovada por outros⁶¹³.

A proteinúria mostrou-se o indicador mais fiel de disfunção do enxerto, sendo estudada por vários autores que definiram suas características em relação a tempo de aparecimento, forma de apresentação e distribuição.

PROTEINÚRIA:

A proteinúria é frequentemente observada após o transplante renal. No pós transplante renal imediato a proteinúria geralmente remite, ou se persistente, ocorre em níveis reduzidos ^{24,28}. Alguns transplantados renais, entretanto, mantêm proteinúria significativa no pós operatório tardio ^{35,38}.

Esta proteinúria tardia foi avaliada por vários autores, que tentaram associa-la à patologia renal ^{44,116}, ao padrão eletroforético da proteinúria ^{132,137}, seletividade ¹⁷ e relação entre proteína urinária, função renal e curso clínico ^{26,28,116,11}

A proteinúria no pós transplante imediato pode exceder 3 gramas/dia na primeira semana de pós operatório, sendo composta basicamente por proteínas de origem glomerular (albumina) e relacionada a um aumento de permeabilidade glomerular, secundária às alterações glomerulares isquêmicas decorrentes da perfusão ¹³².

Após 6 a 7 dias do transplante renal e na ausência de episódios de rejeição, a excreção de proteínas adquire um padrão tubular, tornando evidente um comportamento bifásico da proteinúria ^{132,137}.

Nesta fase precoce do seguimento do transplante renal, a excreção maciça de proteínas também pode ser atribuída a trombose de veia renal⁶ ou de um de seus ramos³ durante a anastomose do enxerto.

Esta proteinúria inicial em geral remite a partir do primeiro mês, atingindo níveis inferiores a 1 grama/dia e tendendo a desaparecer por volta do terceiro ao sexto mês pós transplante renal, sendo denominada proteinúria transitória

^{24,28,143}. A intensidade e duração desta proteinúria transitória não apresentam significado prognóstico para o enxerto

Proteinúria de aparecimento abrupto e não persistente, de até dez vezes o valor basal, tem sido associada a episódios de rejeição aguda, com normalização da excreção proteica após o controle da rejeição ¹³⁷.

Avaliando o perfil eletroforético da urina destes pacientes, Steinhoff¹³⁷ demonstrou uma elevação da excreção de proteínas de origem glomerular (albumina) precedendo os episódios de rejeição aguda e atingindo níveis mais elevados na presença de acometimento vascular. O padrão de proteinúria apresentava aumento progressivo na excreção de proteínas tubulares (B2 microglobulina e proteína ligada ao retinol -RBP) com a recuperação do quadro de rejeição aguda.

Excreção proteica maciça e persistente, após os dois primeiros meses pós transplante renal incide em 30% dos pacientes ^{24,28,52}, e em geral é devida a rejeição crônica, glomerulonefrite do enxerto, recidivante ou de novo, glomerulopatia do transplante ou nefropatia do refluxo ^{24,28}.

Vários autores avaliando esta proteinúria persistente, correlacionaram níveis acima de 3 gramas/dia com uma pior sobrevida do enxerto ^{11,26,28,143}.

A correlação entre proteinúria em níveis nefróticos (acima de 3 gramas/dia) e a histologia do enxerto é dúbia. Pacientes com sedimento urinário normal podem cursar com aumento de matriz mesangial e fusão de podócitos em cerca de 50% das

biopsias renais realizadas na ausência de proteinúria ¹¹⁶.

Em pacientes transplantados renais com proteinúria e cuja biopsia renal contenha apenas camada cortical, com histologia normal, não se pode descartar o diagnóstico de glomerulosclerose focal e segmentar, já que esta patologia acomete inicialmente glomérulos da região justamedular ⁸⁶.

BIOPSIA RENAL:

A biopsia do rim transplantado tem se mostrado um procedimento útil no seguimento do transplante renal, uma vez que a análise histológica permite o diagnóstico diferencial entre rejeição aguda ou crônica e outras causas de disfunção do enxerto, evitando assim o emprego de imunossupressão adicional e reduzindo a incidência de suas complicações. ^{66, 84, 85, 106, 124,}

A utilização da biopsia renal percutânea no seguimento do transplante renal foi motivo de análise por vários autores. Rapaport postulava que o procedimento deveria ser abandonado, uma vez que a rejeição não apresentava distribuição uniforme no parênquima renal e os riscos de hemorragia e infecção eram elevados ^{66, 84, 85, 106, 124.}

Estudos retrospectivos ^{85, 106, 132} e prospectivos ^{84,} demonstraram ser a biopsia procedimento de risco potencial, porém de baixa mortalidade. Estes estudos citam a ocorrência de acidentes de biopsia com conseqüente perda do enxerto como sendo da ordem de 1%. Entre as complicações mais frequentes são

citadas a hematúria, dor local, hematoma perirrenal, anúria obstrutiva, laceração de sistema coletor, fístula artério venosa, abscesso perirrenal e pseudo-aneurisma. A hematúria microscópica é considerada como sequela do procedimento de biosia, e não complicação, já que ocorre em 100% dos casos.^{55,152}

O procedimento de biopsia renal percutânea é facilitado pela localização superficial e extraperitoneal do enxerto^{19,101,152}, porém alguns centros preconizam a realização apenas de biopsias renais apenas por acesso cirúrgico ou guiada por ultrassom.

Dentre os benefícios da biopsia renal, podemos citar a não utilização de imunossupressão adicional em casos de suspeita clínica de rejeição aguda, não confirmada pela biopsia, ou na presença de componentes de rejeição aguda grave e irreversível¹²⁷.

Após a introdução da ciclosporina como agente imunossupressor, a biopsia renal passou a desempenhar papel importante no diagnóstico diferencial entre rejeição e nefrotoxicidade, indicando redução ou suspensão da droga.^{132,150}

Em casos de disfunção tardia do enxerto, a biopsia renal tornou-se um procedimento de grande utilidade para o diagnóstico de rejeição crônica, nefrotoxicidade crônica e doença glomerular recidivante ou de novo, definindo o prognóstico do enxerto.

A obtenção de material adequado para análise, isto é, fragmentos que contenham camada cortical e/ou junção cortico-

medular, varia ao redor de 90% das biopsias realizadas, independente do método de localização do enxerto utilizado.^{101, 106, 107}

Em relação à representatividade do fragmento, estudos experimentais demonstraram que o infiltrado da rejeição aguda apresenta distribuição difusa e uniforme no parênquima renal. Estudos posteriores, comparando os achados histológicos de biopsias renais com rins transplantados submetidos a nefrectomia, corroboraram com esta afirmação.

Portanto, a biopsia renal do rim transplantado mostrou ser um procedimento de baixo risco, alto benefício e alta representatividade, sendo um procedimento de grande utilidade no seguimento do transplante renal^{101, 106, 107, 114.}

Os diagnósticos histológicos de biopsia renal são inúmeros, sendo os mais frequentes analisados a seguir.

REJEIÇÃO AGUDA.

Rejeição aguda foi descrita pela primeira vez em 1944 por Medawar, como resultante de resposta inflamatória in situ do hospedeiro ao enxerto em transplantes de pele experimentais, e em transplantes renais por Simonsen^{1, 128.}

Estudos posteriores determinaram o padrão histológico da rejeição aguda no transplante renal, caracterizando-a como um infiltrado de células inflamatórias em região perivascular, periglomerular e peritubular^{20, 46.} A caracterização da célula

inflamatória do infiltrado também foi motivo de análise, por Reitamo⁴⁴⁹, que correlacionou os tipos celulares intersticiais com a gravidade e o tempo de rejeição pós transplante.

A resposta imune primária ocorre em 7 a 10 dias após o transplante, e a imunossupressão pode retardar esta resposta ¹⁴⁵. O mecanismo da rejeição ainda é pouco conhecido, mas postula-se o envolvimento de antígenos de histocompatibilidade (HLA ABC e DR) em superfície de células endoteliais ^{47, 54}. A gravidade do infiltrado intersticial estaria assim relacionada ao grau de compatibilidade entre o enxerto e o hospedeiro, bem como à imunossupressão utilizada ^{15, 53}.

Na rejeição aguda, as alterações histológicas são vistas mais frequentemente no interstício, em túbulos e em vasos de pequeno calibre. Caracteriza-se pela presença de edema intersticial com infiltrados celulares de linfócitos, plasmócitos, macrófagos e monócitos, difuso ou localizado em região perivascular, peritubular e periglomerular. ⁴¹⁹. A interposição de linfócitos entre células epiteliais tubulares, denominada tubulite, é sinal comum na rejeição aguda. A presença de focos de hemorragia intersticial é indicativa de mau prognóstico do enxerto^{46, 119}. Infiltrados intersticiais exuberantes tem sido observados na rejeição aguda decorrente de suspensão de imunossupressão. ^{110, 120}

Pequenos vasos do enxerto podem ser a primeira estrutura acometida no processo de rejeição aguda ⁴. Entretanto, a análise da microvasculatura é difícil, uma vez que frequente-

mente estas estruturas não são facilmente identificáveis na biopsia renal de rotina.⁴⁶

As alterações vasculares da rejeição aguda manifestam-se histologicamente por edema de células endoteliais de alças capilares e arteríolas, com presença de células espumosas, fibrina e trombos em capilares. Casos mais graves podem apresentar necrose fibrinóide de arteríolas, levando ao aparecimento de focos de necrose cortical⁴⁷. A destruição da microvasculatura pode ser componente de rejeição aguda irreversível, entretanto episódios de regeneração podem ocorrer^{4,48}.

A imunofluorescência pode demonstrar depósitos de IgM, IgG e frações C1q, C3 e C4 de complemento em alças capilares e parede de artérias e arteríolas.^{5,84}

São considerados fatores de mau prognóstico do enxerto a presença de plasmócitos no infiltrado inflamatório intersticial, além de componente de rejeição vascular aguda severa, com necrose de parede vascular⁷⁴. Estas alterações vasculares podem evoluir com necrose de células intersticiais e conseqüente necrose de parênquima do rim transplantado.^{8,127,133}

Rejeição aguda caracteriza-se por redução rápida do fluxo sanguíneo renal, com conseqüente redução de RFG (ritmo de filtração glomerular) e da diurese, com deterioração da função renal. Clinicamente manifesta-se por febre, aumento do volume do enxerto e dor local, eosinofilia, elevação do peso corporal e da pressão arterial, podendo em alguns casos ocorrer de forma silenciosa, sendo evidenciada apenas laboratorialmente através da

elevação dos níveis de creatinina plasmática.^{28, 128}

NECROSE TUBULAR AGUDA

A incidência de necrose tubular aguda após o transplante renal é da ordem de 30 a 60% nos pacientes receptores de rim de cadáver e cerca de 10% nos transplantes renais realizados com doador vivo haploidêntico.¹⁰⁷

Diagnóstico diferencial entre necrose tubular aguda e rejeição aguda é importante para a conduta terapêutica, evitando o emprego de imunossupressão adicional. No entanto, muitos pacientes apresentam-se anúricos no pós transplante imediato, dificultando sobremaneira o diagnóstico precoce de rejeição aguda. Nesta situação, a biopsia renal é mandatória.^{18, 64}

O diagnóstico de necrose tubular aguda é realizado pelo encontro, à microscopia óptica, de cilindros intratubulares e de redução da borda em escova de túbulos, com alterações degenerativas e regenerativas tubulares. A imunofluorescência em geral é negativa, podendo ocorrer depósitos de imunoglobulinas e complemento em vasos ou em parede capilar. A microscopia eletrônica evidencia diminuição de luz tubular.¹⁰⁷

A presença de infiltrados inflamatórios intersticiais à microscopia óptica pode ocorrer mesmo na ausência de rejeição aguda associada. Este infiltrado em geral é de distribuição focal e intensidade discreta, não apresentando correlação com o grau de disfunção renal. O infiltrado da rejeição aguda tem maior

tendência a agredir a parede tubular (tubulite), além de ter apresentação difusa e com localização predominante nos sítios perivascular e periglomerular.

A concentração de cilindros na luz tubular observada na necrose tubular aguda de transplantes renais é menor quando comparada à observada na NTA de rins tópicos. Este fato pode ser atribuído à maior diurese, induzida pela uremia do receptor associada à administração de manitol e furosemide no intra operatório^{109, 149}.

Necrose tubular aguda pode predispor a episódios de rejeição aguda, através da exposição de antígenos de superfície da parede tubular lesada e consequente reação antígeno-anticorpo. De maneira inversa, a NTA pode também ser secundária a rejeição aguda celular ou vascular severas, por mecanismo isquêmico.

Um efeito protetor da NTA para o desenvolvimento de rejeição aguda foi postulado por Willians¹⁵⁹, observando que pacientes que apresentavam NTA evoluíam com menor incidência de episódios de rejeição tardia.

A influência da Necrose Tubular Aguda na sobrevida do enxerto é controversa, com relatos de mau prognóstico a curto e a longo prazo. A perda de enxerto parece ser maior entre pacientes que apresentam NTA, enquanto que a sobrevida do paciente não se altera significativamente^{10, 29}.

NEFROTOXICIDADE PELA CICLOSPORINA:

O diagnóstico diferencial entre rejeição aguda e nefrotoxicidade pela ciclosporina deve ser lembrado quando das alterações da função renal em qualquer fase do seguimento do transplante renal, mais frequentemente no primeiro trimestre. Nesta fase, a determinação dos níveis sanguíneos de ciclosporina podem ser úteis no diagnóstico.^{13,22,64}

Histologicamente a nefrotoxicidade pela ciclosporina pode ser diagnosticada pela presença de pequenos infiltrados focais, em região córtico-medular.^{98,150,151}

Myers¹⁰⁴ divide a nefrotoxicidade pela ciclosporina em três fases: Insuficiência renal aguda transitória, protraída e nefropatia crônica.

A insuficiência renal aguda transitória caracteriza-se pela ocorrência de elevação dos níveis séricos de creatinina semanas a meses após o início do tratamento, podendo entretanto surgir após anos do uso da ciclosporina, sendo reversível com a redução da posologia. Não é exclusiva de rins transplantados, sendo descrita por Palestine¹⁴¹ em indivíduos com uveíte tratada com ciclosporina e por Myers em receptores de transplante cardíaco.

O diagnóstico diferencial com rejeição aguda é difícil, uma vez que as duas entidades apresentam queda abrupta de ritmo de filtração glomerular, queda da capacidade de concentração urinária e retenção de sódio. A nefrotoxicidade pela ciclosporina em geral se caracteriza pela ausência de sinais clínicos de rejeição aguda, como febre, ganho de peso e dor no enxerto.

Apesar de ser diagnóstico de exclusão na grande maioria dos casos, a nefrotoxicidade pela ciclosporina apresenta como sinais característicos as alterações tubulares, com presença de mitocôndrias gigantes e formação de vacúolos em células tubulares proximais. O achado específico, mas não patognomônico, é o de trombose de alça capilar glomerular.^{62,108}

A associação com Síndrome Hemolítico-Urêmica e o achado de destruição de hemácias raramente são demonstrados nesta fase. A ausência de necrose de células tubulares levanta dúvidas na proposição inicial de que a ciclosporina seria uma toxina tubular. Fatores hemodinâmicos levando a vasoconstrição renal, com mecanismos não totalmente esclarecidos tem sido responsabilizados pela patogênese da lesão tubular.^{109,104}

A insuficiência renal aguda protraída, mais prolongada, é mais frequente em receptores de rim de cadáver, e reflete a capacidade da ciclosporina em potencializar outras lesões isquêmicas às quais o enxerto é submetido.^{109,104}

As alterações histológicas são mais marcantes que aquelas da insuficiência renal aguda transitória, com maior número de mitocôndrias gigantes nas células do túbulo contornado proximal. Também ocorrem microcalcificações de células tubulares. O achado mais importante, entretanto, é o acometimento arteriolar, com depósito de proteínas nas paredes de arteríolas da camada cortical, aparecendo à microscopia óptica com hialinose de parede e com irregularidade e estreitamento da luz capilar. A obliteração da luz de arteríolas e de artérias arqueadas fala a favor

da forma irreversível de nefrotoxicidade pela ciclosporina¹⁰⁵.

Biopsias renais seriadas mostram inicialmente fibrina e plaquetas aderidas ao endotélio, progredindo com espessamento e hiperplasia da camada íntima até obliteração da luz vascular. A arteriopatía costuma ser acompanhada de necrose tubular e de isquemia glomerular⁹⁷. A lesão isquêmica torna-se irreversível à medida que a camada média de arteríolas vai sendo substituída por tecido fibroso.⁹⁹

O achado mais frequente na insuficiência renal aguda protraída secundária a ciclosporina é uma fibrose intersticial difusa e exuberante. A patogenia provável é o aumento da resistência vascular renal provocado pela ciclosporina, não permitindo um aumento do fluxo sanguíneo, que seria necessário para corrigir as lesões isquêmicas iniciais.^{97, 103, 104, 105}

A nefrotoxicidade crônica pela ciclosporina faz parte dos diagnósticos diferenciais de disfunção tardia do enxerto, cursando com elevação dos níveis de creatinina sérica, redução do clearance, hipertensão arterial severa, proteinúria e disfunção tubular.^{103, 104, 105}

Histologicamente, o maior comprometimento é tubulo intersticial, com atrofia importante e espessamento de membrana basal tubular e fibrose intersticial proeminente. Os glomérulos podem apresentar áreas de esclerose focal e segmentar¹²⁹. Pequenas artérias e arteríolas apresentam hialinose da íntima.¹³⁰

A forma crônica de nefrotoxicidade por ciclosporina é associada à proteinúria discreta, geralmente abaixo de 1

grama/dia.

Pacientes recebendo ciclosporina em doses elevadas, por mais de 12 meses apresentam declínio importante do ritmo de filtração glomerular, acompanhado de fibrose intersticial e glomerular.^{34,67}

A arteriopatía associada à ciclosporina envolve preferencialmente arteríolas aferentes e aparece como um depósito eosinofílico extenso, granuloso e borrado em arteríolas. Outro achado é a ocorrência de debris cariorreticos em camada média

Outra manifestação de nefrotoxicidade pela ciclosporina, porém menos frequente, é a síndrome hemolítico urêmica "like" ⁵¹, que ocorre semanas após o transplante renal. Clinicamente cursa com anemia normocrômica e normocítica, trombocitopenia, elevação de reticulócitos e LDH além de redução dos níveis séricos de haptoglobina e deficit da função renal⁷⁹. A elevação dos níveis séricos de creatinina é decorrente de necrose tubular aguda, arteriopatía e trombose de pequenos vasos e de alças capilares, além de congestão de glomérulos e mesangiólise. A microscopia eletrônica pode demonstrar deposição de fibrina na luz capilar, no mesângio e na membrana basal glomerular. O quadro costuma ser reversível com a interrupção da droga.^{44B}

ALTERAÇÕES TARDIAS DE FUNÇÃO RENAL

Por disfunção tardia do enxerto consideramos as alterações que ocorrem após o sexto mês de seguimento do

transplante renal, e geralmente se manifestam de forma insidiosa, com elevação dos níveis séricos de creatinina, retenção hídrica, edema periférico, hipertensão arterial e graus variados de proteinúria.

A causa mais frequente desta disfunção é a rejeição crônica, devendo ser consideradas no diagnóstico diferencial as alterações vasculares, genitourinárias e doença glomerular no enxerto.⁴⁴

As alterações vasculares podem desencadear o déficit de função do enxerto, em geral por estenose de artéria renal, que pode ser consequência da anastomose, evoluindo com estreitamento da luz vascular, turbulência e proliferação endotelial levando a fibrose. Clinicamente manifesta-se por hipertensão arterial severa e elevação da creatinina sérica.^{44, 45}

Entre as complicações genitourinárias observamos a obstrução da luz ureteral por fibrose, mais frequente em porção distal do ureter e ao final do primeiro ano de seguimento. Obstrução ureteral por litíase no rim transplantado é rara.

Outras causas de disfunção tardia do enxerto são rejeição crônica, glomerulonefrite recorrente e/ou de novo, glomerulopatia do transplante e nefrotoxicidade crônica por ciclosporina. O diagnóstico diferencial destas lesões é realizado através da biópsia renal, motivo pelo qual serão discutidas em separado, a seguir.

ALTERAÇÕES GLOMERULARES

As alterações glomerulares em geral são observadas em biopsias renais realizadas tardiamente após o transplante renal, com presença frequente de espessamento e reduplicação de membrana basal glomerular. As alterações podem ser secundárias à recidiva da doença de base, rejeição, isquemia prolongada, glomerulonefrite de novo e possíveis alterações presentes no rim do doador^{24, 96}.

A principal indicação de biopsia renal neste grupo é a presença de proteinúria.²³

Starlz descreveu alterações compatíveis com glomerulonefrite em 48% das biopsias renais realizadas um ano após o transplante renal, caracterizadas por presença de hiper celularidade mesangial e espessamento de membrana basal glomerular em mais de 50% dos glomérulos do fragmento.

Mathew^{26, 27} avaliando material de biopsia renal de transplantes realizados com doador cadáver com mais de 6 meses de seguimento, correlacionou as alterações glomerulares com a doença de base, função renal, grau de histocompatibilidade, sedimento urinário, e presença de refluxo vésico ureteral para o rim transplantado.

O diagnóstico diferencial das alterações glomerulares deve ser feito com rejeição crônica, glomerulonefrite e com a glomerulopatia do transplante. Este diagnóstico diferencial é difícil, já que as alterações esclerosantes focais glomerulares podem ser secundárias a isquemia, hipertensão arterial ou a fenômenos imunológicos.

A etiologia da lesão glomerular é incerta, mas a recorrência da doença de base e a rejeição crônica são os responsáveis pela maioria das alterações encontradas⁸⁶.

O diagnóstico de certeza de recidiva da doença é dependente do conhecimento da doença de base, e tem se limitado ao diagnóstico de glomerulonefrites^{49,86,87}. Na ausência de recidiva da doença, a lesão glomerular pode resultar da reação humoral com anticorpos anti membrana basal glomerular, constituindo uma forma de "rejeição lenta".^{86,87}

REJEIÇÃO CRÔNICA

Rejeição crônica é definida como um episódio de rejeição diagnosticado após 90 dias do transplante renal, caracterizada pela deterioração lenta e progressiva de função renal e confirmada em muitos casos através da biopsia renal. É a causa mais frequente de disfunção tardia do enxerto, incidindo em cerca de 17% dos transplantes renais.¹⁴⁰ Geralmente ocorre em pacientes que apresentaram episódios prévios de rejeição aguda, sugerindo uma resposta tardia do enxerto à rejeição.⁶⁸

Os fatores de risco para desenvolvimento de rejeição crônica não são bem definidos, mas várias causas tem sido propostas. A participação do sistema HLA é controversa, porém sugestiva de ser fator de risco, uma vez que a taxa de progressão para Insuficiência Renal Crônica Terminal pós transplante renal é menor entre os receptores de doador vivo relacionado que entre os

receptores de rim de cadáver.^{140, 141}

Outros fatores, como nefrotoxicidade por ciclosporina, tem sua influência discutida, porém a alteração isquêmica provocada pela droga poderia servir de base para o desenvolvimento de fenômeno imunológico superposto¹²⁴.

Clinicamente a rejeição crônica do rim transplantado caracteriza-se por elevação lenta e gradual dos níveis séricos de creatinina, associada a elevação de pressão arterial, retenção hídrica com edema periférico e proteinúria, que pode atingir níveis nefróticos. O paciente em geral é assintomático e o enxerto não apresenta sinais inflamatórios, como edema e dor locais. Ocorre em geral após longos períodos de função renal estável, e o mecanismo básico é o isquêmico, que pode ser secundário a fenômenos imunológicos ou a alteração de perfusão renal^{98, 144}.

Entre os mecanismos envolvidos na patogênese da rejeição crônica, o fenômeno imunológico relaciona-se aos antígenos de endotélio vascular de arteríolas de pequeno e médio calibre e alças capilares glomerulares. Estes antígenos, que podem ser tanto de classe I como de classe II, desencadeiam resposta imune dirigida contra a célula endotelial, com exposição de matriz subendotelial, desencadeando mecanismos trombóticos locais, com ativação de complemento e agregação plaquetária, com consequente lesão isquêmica local⁹⁷.

Outro mecanismo envolvido na patogênese da rejeição crônica é o hemodinâmico, em que as alterações histológicas são

secundárias ao hiperfluxo glomerular⁴¹.

Tanto as alterações imunológicas como as isquêmicas podem levar ao desenvolvimento de alterações histológicas, que à microscopia óptica podem se caracterizar por glomerulos normais ou hipercelulares e lobulados. Alguns glomérulos podem apresentar espessamento de membrana basal glomerular e hiperplasia de região justaglomerular, com áreas de esclerose.

Hulme descreveu os sinais histológicos de rejeição crônica, sugestivos de isquemia: redução de volume glomerular, espessamento e irregularidade de membrana basal, contração de tufo glomerular, hialinização focal e fibrose intracapsular e glomérulos totalmente hialinizados.

As alterações de células endoteliais e os fenômenos tromboembólicos levam a oclusão parcial ou total de luz capilar. As arteríolas arqueadas e interlobulares são as mais frequentemente acometidas, com espessamento concêntrico de íntima e obliteração progressiva de luz vascular. Podem ocorrer depósitos de fibrina e exsudação de neutrófilos em camada média, levando a áreas de necrose fibrinóide. Estádios avançados podem apresentar atrofia de média, fragmentação e reduplicação de lâmina elástica interna.

Os fenômenos isquêmicos levam também a alterações túbulo intersticiais, com atofia tubular e obliteração de luz tubular. Fibrose intersticial e edema são proeminentes, com focos de linfócitos e plasmócitos.

A imunofluorescência pode apresentar padrões variados

de depósitos de imunoglobulinas, complemento e fibrinogênio. IgM predomina em glomérulos ¹¹⁶, seguida de IgG ²¹, com padrão granular ao longo de capilares glomerulares. C3 e fibrinogênio podem apresentar a mesma distribuição, porém com menor frequência. Os depósitos de IgM e C3 seriam secundários a reação de anticorpos circulantes com antígenos de membrana basal glomerular do enxerto.

Os vasos, à imunofluorescência podem apresentar depósitos inconstantes de IgM, IgG e C3 em quantidade moderada. Na rejeição secundária à suspensão de imunossupressão estes depósitos são frequentemente mais pronunciados.

À microscopia eletrônica, o aumento de matriz mesangial e o espessamento de membrana basal glomerular são frequentes, assim como a fusão de podócitos, mesmo na ausência de proteinúria maciça ¹¹⁶. Os achados mais frequentes à microscopia eletrônica são detecção de material flocular eletrodense em região subendotelial e alterações de estrutura de membrana basal glomerular ¹¹⁶.

A rejeição crônica do rim transplantado progride para insuficiência renal crônica terminal, resultando no retorno à diálise e/ou retransplante.⁹⁴

Hipertensão arterial diastólica e episódios superpostos de rejeição aguda pioram a sobrevida do enxerto. Fatores imunológicos, grau de compatibilidade HLA, tipo e idade do doador não parecem ter grande significado prognóstico no aparecimento e na evolução da rejeição crônica.⁹⁴

GLOMERULOPATIA DO TRANSPLANTE:

As alterações glomerulares após o transplante renal estão relacionadas a disfunção do enxerto, com elevação dos níveis séricos de creatinina e presença de proteinúria.

Em 1971, Bush, Galvanek e Reynolds descreveram uma entidade anátomo patológica, a glomerulopatia do transplante, na tentativa de diferenciar as alterações glomerulares isquêmicas das glomerulonefrites.

Zollinger ¹⁵⁸ foi o primeiro a utilizar a denominação de glomerulopatia do transplante, em pacientes transplantados renais com doador cadáver, com longo tempo de sobrevida e que apresentavam graus variados de esclerose glomerular e espessamento de membrana basal. Clinicamente a glomerulopatia do transplante caracteriza-se por elevação dos níveis de creatinina sérica, proteinúria progressiva e hipertensão arterial. A ocorrência de hematúria é rara.

Maryniak¹⁵⁹, estudando rins transplantados com mais de dez anos de seguimento, observou um aumento de prevalência de disfunção do enxerto, descrevendo então as alterações estruturais da glomerulopatia do transplante e sua evolução histológica.

As alterações histológicas iniciais caracterizam-se por edema e proliferação de células endoteliais e mesangiais, com aumento de volume e redução de luz capilar. A membrana basal glomerular nesta fase apresenta-se normal.

Em biopsias renais seriadas realizadas nesta entidade,

observamos aumento de volume glomerular com aumento de edema de mesângio e células endoteliais. Nesta fase a membrana basal glomerular de alças capilares apresenta aspecto em duplo contorno em algumas regiões.

As alterações tardias da glomerulopatia do transplante caracterizam-se por espessamento da membrana basal glomerular e presença de debris, além de fibrina em região mesangial. O acometimento de alças capilares pode evoluir com formação de dilatações aneurismáticas.

A glomerulopatia do transplante pode apresentar associação com rejeição vascular em graus variados, com edema endotelial e depósitos de fibrina. A imunofluorescência apresenta predomínio de depósitos de IgM granular difuso em mesângio, com acometimento raro de alças capilares.

Outra alteração da glomerulopatia do transplante é a mesangiólise, com degeneração parcial de células mesangiais e exsudação de proteínas, com reticulação e dissolução de matriz mesangial. A mesangiólise é um fator importante de esclerose mesangial e obsolescência glomerular.

A patogênese da glomerulopatia do transplante tem sido motivo de discussão. Porter sugeriu que a deposição de plaquetas levaria a lesão endotelial e conseqüente espessamento de membrana basal glomerular. Outros autores^{#4} sugerem que episódios repetidos de microtrombose seriam o mecanismo responsável pelo desenvolvimento das lesões de reparação da membrana basal glomerular. Estas alterações endoteliais podem ocorrer de forma

subclínica, de modo que a lesão só é detectada tardiamente¹³⁶

A reduplicação da membrana basal glomerular é específica, mas não patognomônica da glomerulopatia do transplante, uma vez que aspecto semelhante pode ser encontrado na microangiopatia trombótica e em outros distúrbios de coagulação.⁵⁷

O diagnóstico de glomerulopatia do transplante tem implicação clínica de mau prognóstico a longo prazo, uma vez que a lesão evolui para obsolescência glomerular por colapso isquêmico, inflamação, microangiopatia e esclerose focal e segmentar, que podem ocorrer associados ou isoladamente.

GLOMERULONEFRITES:

CLASSIFICAÇÃO:

RECIDIVA DE DOENÇA:

Recidiva de glomerulonefrite tem sido descrita em cerca de 35% dos pacientes transplantados renais, podendo ocorrer por vários mecanismos^{99, 140}, como:

1-Presença de antígenos circulantes. Estes antígenos estariam presentes no soro dos pacientes, predispondo a recidiva da doença^{56, 89}. Estudos experimentais produziram síndrome nefrótica em ratos após a injeção do soro destes pacientes, porém os dados não foram reproduzíveis.¹⁵⁷

2-Grau de histocompatibilidade. Parece haver maior risco de recidiva de glomerulonefrite em receptores com maior identidade HLA. Há predomínio entre receptores de doador vivo, com maior incidência entre pacientes com HLA idêntico. Alguns autores, estretanto, não observaram tal prevalência.

3- Presença de antígenos de hepatite B no receptor, estimulando o sistema imunológico e aumentando a incidência de recidiva.

4- Presença de anticorpo anti membrana basal glomerular, cuja recidiva de doença é frequente até o sexto mês pós transplante. O efeito da imunossupressão e da plasmaferese neste grupo é controverso, assim como a presença de anticorpos circulantes, já que recidiva foi observada na ausência de anticorpos detectáveis.¹¹⁰

6- Outros fatores de risco, como tempo de evolução de doença, presença de crescentes na biopsia dos rins nativos, associam-se a cada tipo histológico com aspectos peculiares, e que serão discutidos em maiores detalhes posteriormente.

A evidência histológica de recorrência é comum em glomerulonefrites, porém lesão severa do enxerto é rara. A incidência de recidiva varia entre os diversos padrões histológicos, com sobrevida global em torno de 12 a 36% em 5 anos.

GLOMERULONEFRITE DE NOVO:

Glomerulonefrite de novo é definida pelo achado, à biopsia renal do enxerto, de padrão histológico distinto daquele encontrado nos rins nativos.

Sua incidência global é semelhante a da recidiva de glomerulonefrite, porém varia entre os diversos padrões histológicos.

A etiologia da glomerulonefrite de novo é obscura, e ao contrário da glomerulonefrite recorrente, não há evidência de relação entre aparecimento de glomerulonefrite e grau de compatibilidade HLA.¹⁴⁸

TIPOS HISTOLÓGICOS:

GLOMERULOESCLEROSE FOCAL E SEGMENTAR (GESF):

Glomeruloesclerose focal e segmentar foi descrita pela primeira vez por Rich em 1957, como variante morfológica da glomerulonefrite de lesões mínimas, e sua progressão para insuficiência renal crônica terminal (IRCT) é bem estabelecida. No rim nativo a GESF caracteriza-se por graus variados de proteinúria, com declínio progressivo de função renal e hipertensão arterial, evoluindo para IRCT em 5 a 10 anos¹⁴⁹.

Recidiva de GESF pós transplante foi descrita inicialmente por Hoyer⁵⁶ em 1972, e relatos subsequentes estabelecem sua ocorrência variando de 8 a 82% dos transplantes renais com doador vivo relacionado ¹⁵⁰.

A glomeruloesclerose focal e segmentar foi considerada a doença recorrente mais importante pós transplante renal, pela frequência e pela severidade das lesões ^{9,23}.

Clinicamente a recidiva da glomeruloesclerose focal e segmentar caracteriza-se pelo aparecimento de proteinúria maciça em dias a meses após o transplante renal, e que tende a ser progressiva e persistente, podendo se associar a síndrome nefrótica, e progredindo para perda do enxerto.⁴⁹

Biopsias renais precoces, realizadas até o sexto mês de seguimento, mostram alterações histológicas mínimas com fusão de pedicelos. Biopsias renais sequenciais podem mostrar áreas de esclerose segmentar. Isto se deve ao fato das lesões de esclerose focal recidivante surgirem inicialmente em região justamedular, como na doença original.⁷⁴

Os pacientes considerados de risco para recorrência de GESF são aqueles cuja função renal do rim nativo deteriorou em menos de 36 meses após o diagnóstico inicial ("esclerose focal maligna"). Este grupo em geral é constituído de pacientes jovens, com hipoalbuminemia e hipertensão arterial associada. O risco de recidiva de GESF neste grupo é da ordem de 50 a 80%, enquanto que para o grupo que evolui com mais de 3 anos para IRCT este risco cai para 10 a 25%.^{80,138}

Outro fator de risco para a recidiva de GESF é a presença de proliferação mesangial no rim nativo, sendo que a incidência de recidiva é diretamente proporcional ao grau de proliferação mesangial.^{80,138}

A participação do sistema HLA na recidiva da GESF é controversa. Glassock⁴⁴ observou maior recidiva entre gêmeos idênticos, enquanto Zimmerman¹³⁷ observou predomínio de recidiva entre doador vivo relacionado (64%) em relação aos receptores de rim de cadáver (35%). Já Cameron²³ e Pinto¹¹⁹ não encontraram correlação entre o grau de compatibilidade HLA e recidiva de glomerulo-esclerose focal e segmentar.

O mecanismo patogênico da recidiva não é bem estabelecido. Hoyer postulou a existência de um fator humoral circulante presente antes e após o transplante. Zimmerman¹³⁷, baseado nessa hipótese, produziu síndrome nefrótica em ratos com infusão de soro de pacientes com recidiva de GESF.

Outra hipótese postulada foi que estes fatores humorais seriam dialisáveis, porém o prolongamento do tratamento dialítico pré transplante não reduziu a incidência de recidiva de GESF nestes pacientes.⁵⁴

Outros fatores envolvidos na patogênese da esclerose focal e segmentar recidivante seriam alterações de permeabilidade glomerular, disfunção de células T (com conseqüente redução de resposta a mitógenos) e alteração da síntese de imunoglobulinas.¹³⁸

Uma vez estabelecido o diagnóstico de recidiva de GESF, há necessidade de controle de proteinúria. Plasmaferese e aumento da dose de ciclosporina não se mostraram eficazes no controle da proteinúria nem na redução da progressão da doença¹⁰⁰. Também não foi observada diferença na ocorrência de recidiva nos pacientes

que utilizavam ciclosporina quando comparados ao grupo com azatioprina.²⁶

A incidência da glomeruloesclerose focal e segmentar de novo é menos frequente, da ordem de 9% ²⁷, e pode ser atribuída à isquemia secundária à rejeição. Histologicamente a GESF de novo envolve glomérulos de região cortical profunda, além de associação com arteriopatía obstrutiva. Os achados de proteinúria, hematúria e hipertensão arterial são menos proeminentes neste grupo, além de cursarem com aparecimento tardio, e com melhor sobrevida do enxerto. ²⁷

GLOMERULONEFRITE MEMBRANO PROLIFERATIVA (GNMP)

A glomerulonefrite membrano proliferativa caracteriza-se pela presença de hiper celularidade mesangial, reduplicação de membrana basal glomerular e espessamento de alças capilares secundária a interposição de células mesangiais, produzindo o aspecto característico em " duplo contorno ".

O diagnóstico de recidiva de GNMP é dificultado pela semelhança histológica com a glomerulopatia do transplante⁴¹⁰.

Clinicamente a recidiva de GNMP caracteriza-se pela presença de proteinúria persistente, hematúria glomerular microscópica e deterioração progressiva de função renal em poucos anos. Complemento sérico pré e pós transplante não afetam a incidência de recidiva nem a evolução do quadro.^{39,74}

A glomerulonefrite membrano proliferativa é considerada

como doença de alto risco de recidiva ⁴⁴, com maior incidência em transplantes intrafamiliares e aumento de mortalidade pós transplante. ^{33,49,74}

A incidência e evolução da GNMP pós transplante variam de acordo com o tipo histológico.

Glomerulonefrite membrano proliferativa tipo I.

A recidiva histológica ou clínica é descrita como ocorrendo em 15 a 35% dos casos ³³. O diagnóstico diferencial é feito com rejeição crônica, a microscopia óptica, pela presença de hiper celularidade mesangial e espessamento de membrana basal glomerular. A imunofluorescência e a microscopia eletrônica confirmam o diagnóstico de GNMP I pela presença de depósitos eletrodensos intramembranosos e interposição mesangial.

Os níveis de complemento sérico são considerados como epifenômeno, não influenciando na incidência de recidiva nem no curso da doença pós transplante.

Glomerulonefrite membrano proliferativa tipo II (Doença de depósitos densos -DDD).

A recidiva histológica é frequente, com recorrência de depósitos densos intramembranosos, a microscopia eletrônica, em 88% dos rins biopsiados ^{33,49,74}. A recidiva clínica, entretanto, é descrita como ocorrendo em apenas 26% dos casos, e a perda de enxerto ocorre em apenas 10% das recidivas de DDD. ³⁶

O depósito denso intramembranoso é de recorrência precoce, sendo observado por volta da terceira semana pós transplante, podendo estar relacionado à mecanismos humorais.

Os níveis séricos de complemento não são considerados fatores preditivos de recidiva. Apesar da hipocomplementenemia as custas de C3, observada neste grupo durante a doença inicial, o complemento sérico pode permanecer normal ou consumido após o transplante, mesmo na presença de recidiva histológica.⁴⁹

GLOMERULONEFITE MEMBRANOSA (GN M)

Apesar de ser uma das causas mais frequentes de síndrome nefótica em adultos, a Glomerulonefrite Membranosa em rins transplantados é reconhecida como uma entidade pouco frequente. A ocorrência de GnM de novo é rara (2%) e a recidiva da doença é da ordem de 7%.⁴⁰

A história natural da Glomerulonefrite Membranosa pós transplante renal é pouco definida, já que os relatos de literatura são poucos e se restringem ao relato de casos, mas parece haver diferenças de patogênese e curso clínico entre GNM recorrente e de novo, apesar da apresentação clínica e histológica semelhantes.

Glomerulonefrite Membranosa pós transplante renal caracteriza-se clinicamente por aparecimento de proteinúria em níveis nefróticos, com função renal normal em períodos variáveis pós transplante, sendo mais precoce ,por volta do segundo mês, na

GnM recorrente.¹²⁵

O diagnóstico histológico se faz, à microscopia óptica pela presença de "spikes" corados pela prata. A imunofluorescência revela depósitos granulares de IgG e C3 ao longo de capilares glomerulares, e a microscopia eletrônica revela material eletrodense subepitelial²⁹.

O curso clínico da GnM pós transplante renal parece ter caráter benigno, sem deterioração rápida de função renal (Berger). Entretanto, a GnM de novo apresenta evolução mais rápida para Insuficiência Renal Crônica Terminal, com predileção em indivíduos HLA idênticos, com retorno à hemodiálise em períodos que variam de 4 a 26 meses.^{31,32,147}

O grau de proteinúria é comparável tanto na forma recorrente como na de novo, e a terapia com corticóide adicional após o diagnóstico não apresenta auxílio nem na redução dos níveis de proteinúria nem no curso clínico da doença.¹²

Em relação à imunossupressão, a ciclosporina não parece exercer efeito protetor no desenvolvimento nem no curso clínico da doença. A incidência de Glomerulonefrite Membranosa recidivante e de novo é comparável nos grupos que utilizam ou não ciclosporina associada à imunossupressão.⁹⁵

NEFROPATIA POR IgA.

A glomerulopatia por deposição de IgA ou Doença de Berger, evolui para insuficiência renal crônica em uma minoria

dos pacientes acometidos, estando associada a proteinúria persistente em níveis nefróticos, hipertensão arterial, presença de crescentes e alterações túbulo-intersticiais severas. Em geral cursa com imunocomplexos circulantes contendo IgA e IgG.¹⁴⁸

Clinicamente a recidiva da nefropatia por IgA pode manifestar-se apenas com hematúria, sendo por isso também denominada hematúria recorrente. A recorrência de depósitos de IgA é alta, ocorrendo em 58% dos pacientes na série de Berger, o que sugere a presença de um fator humoral no sangue do receptor.

Outro fator implicado na alta frequência de depósitos de IgA nos rins transplantados seria a presença de IgA no rim do doador. Rosemberg ¹⁴¹ analisando 70 biopsias de doadores intervivos, antes da anastomose, encontrou depósitos de IgA em 12.9%.

Apesar da recidiva frequente, a evolução para perda do enxerto não foi observada entre os portadores de recidiva de nefropatia por IgA.²

Mais recentemente, Koka²⁰ postulou a existência de anticorpos anti HLA classe I ligados à IgA, que protegeriam o enxerto de episódios de rejeição, estando associado a melhor sobrevida do enxerto.

GLOMERULONEFRITE CRESCÊNTE (Glomerulonefrite rapidamente progressiva).

A glomerulonefrite crescêntica, ou rapidamente

progressiva, apesar de ser causa frequente de perda de enxerto, é rara como recidiva após o transplante, porém é fator de mau prognóstico para o enxerto.

Caracteriza-se por proliferação extracapilar, com formação de crescentes, e sua etiologia pode estar associada com vasculites ou ser idiopática.¹⁴⁸

Transplantes renais realizados em pacientes portadores de Poliarterite nodosa ou Granulomatose de Wegener demonstraram ser a recidiva uma ameaça ao enxerto. Vários autores preconizam que em presença de glomerulonefrite crescêntica associada a doença sistêmica, o tratamento dialítico seja preferencial. Em caso de transplante renal, preconiza-se a utilização de doador cadáver.

SINDROME DE ALPORT.

Pacientes portadores de Síndrome de Alport e submetidos a transplante renal não costumam apresentar recidiva de doença, mas um tipo especial de glomerulonefrite, associada à presença de anticorpos anti-membrana basal glomerular e que frequentemente evolui com glomerulonefrite rapidamente progressiva e perda do enxerto.¹⁴⁹

O anticorpo é dirigido contra a estrutura da membrana basal glomerular, sendo ausente no rim com Doença de Alport, de modo que o organismo do receptor não é capaz de desenvolver tolerância imunológica.¹⁵⁰

OBJETIVOS

O presente estudo foi realizado com o objetivo de analisar os resultados anátomo-patológicos de biopsias renais percutâneas realizadas em pacientes submetidos a transplante renal, em relação a vários parâmetros.

Indicação do procedimento de biopsia, bem como a obtenção de material adequado para análise e incidência de acidentes de biopsia e suas complicações foram o primeiro parâmetro avaliada.

Os achados anátomo-patológicos também foram analisados em relação à sua associação com achados clínicos, laboratoriais e grau de histocompatibilidade entre receptor e doador, bem como em relação ao tipo de doador, vivo ou cadáver.

Outro parâmetro avaliada foi a correlação entre diagnóstico histológico e sua influência na sobrevida, tanto de enxerto como de paciente.

MATERIAL E MÉTODOS

Participaram do presente estudo 244 pacientes submetidos a 247 transplantes renais realizados na Disciplina de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP, no período de janeiro de 1984 a dezembro de 1991 e submetidos a uma ou mais biopsias renais percutâneas no enxerto. Foram avaliados fragmentos de 339 biopsias renais realizadas nestes pacientes no período de novembro de 1986 a dezembro de 1991.

Imunossupressão:

A imunossupressão utilizada variou com o grau de identidade HLA e a época de realização do transplante renal.

HLA idêntico: Imunossupressão inicial com Azatioprina 2,5 mg/Kg/dia e Prednisona 2 mg/Kg/dia, com redução gradual até 30 mg/dia ao final do primeiro mês.

HLA haploidêntico: Até 1989 a imunossupressão compreendia utilização de Azatioprina e Prednisona nas mesmas doses protocoladas para os receptores de transplante renal com doador vivo HLA idêntico. Anteriormente a realização do transplante renal eram realizadas 3 transfusões sanguíneas com sangue estocado do doador (Donor Specific Transfusion-DST). A partir de março de 1989 o DST deixou de ser realizado em nosso

serviço, e à imunossupressão utilizada foi associada Ciclosporina, na dose de 7 mg/Kg/dia, com monitorização dos níveis sanguíneos por radioimunoensaio monoclonal.

Doador cadáver: Utilizado esquema tríplice de imunossupressão, com Azatioprina 2 mg/Kg/dia, Prednisona 2 mg/Kg/dia com redução gradual até 30 mg/dia ao final do primeiro mês e Ciclosporina 7 mg/g/dia.

Os episódios de rejeição aguda, caracterizados clinicamente por elevação dos níveis séricos de uréia e creatinina, redução de diurese, aumento de peso corporal e de volume do enxerto, confirmados ou não por biopsia renal percutânea, foram tratados com terapia em pulso de metilprednisolona na dose de 500 mg/dia, IV, durante 3 dias. Episódios considerados cortico-resistentes foram submetidos a terapia com anticorpos monoclonais (OKT3) e/ou plamaferese.

Indicação de biopsia renal:

A biopsia renal de rim transplantado foi realizada quando da presença de uma ou mais das seguintes situações:

1-Elevação de creatinina sérica acima de 25% do valor anterior.

2-Sinais e sintomas de rejeição aguda, como febre, edema, hipertensão arterial, dor no enxerto, aumento de peso corporal, eosinofilia, redução de volume urinário e elevação dos níveis de creatinina sérica.

3-Receptores de rim de doador cadáver evoluindo com oligúria e/ou estabilização dos níveis séricos de creatinina acima dos valores normais (creatinina sérica maior que 2mg%).

4-Pacientes submetidos a pulsoterapia com metilprednisolona , na dose de 500 mg/ dia durante 3 dias, e que não apresentaram resposta adequada, mantendo creatinina sérica estável, porém em valores acima da normalidade.

5-Alterações no sedimento urinário, com presença de hematúria dismórfica (acima de 5.600 hemácias/mm³), proteinúria em amostra isolada e presença de cilindros hemáticos e/ou leucocitários.

6-Proteinúria de 24 horas maior que 1 grama/dia, proteinúria em níveis nefróticos (acima de 3 gramas/dia) ou síndrome nefrótica (edema, oligúria, proteinúria acima de 3 grams/dia e hipoalbuminemia) após o transplante renal.

Após a indicação de biopsia renal e antes da realização do procedimento, os pacientes tiveram sua pressão arterial controlada com medicamentos (níveis pré biopsia de P.A. diastólica abaixo de 100 mmHg), coagulograma normal e controle do enxerto por ultrassonografia.

Descartadas outras causas de elevação de creatinina sérica, como compressão extrínseca de vias urinárias por linfocele ou hematoma, obstrução ureteral, presença de fístula urinária e infecções, a biopsia renal percutânea do enxerto foi realizada, à beira do leito e sem controle ultrassonográfico no momento do procedimento.

Foram utilizadas agulhas de Vin-Silverman-Franklin e/ou agulha descartável (Tru-cut Travenol-R).

O local de punção foi preferencialmente a borda lateral convexa do enxerto, em seu polo inferior (adjacente à crista ilíaca anterior), com introdução perpendicular da agulha após anestesia local e com retirada de um a dois fragmentos do enxerto.

A presença de hematúria pós biopsia renal foi controlada através de observação sequencial das primeiras micções, realizada em frascos separados após o procedimento.

1- AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA

Os fragmentos de biopsia renal foram considerados adequados quando continham camada cortical e/ou junção cortico-medular. As biopsias contendo apenas camada medular foram consideradas insuficientes para o diagnóstico, sendo repetidas.

O material de biopsia foi processado no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Os fragmentos foram recebidos a fresco, embebidos em solução fisiológica a 0.9%, observados à lupa e submetidos aos seguintes procedimentos:

-MICROSCOPIA OPTICA COMUM: Fixação em Dubosque Brazil por cerca de 1 hora. Após, os fragmentos foram incluídos em parafina, cortados com 4 µm de espessura e corados rotineiramente ao HE e PAS. Casos selecionados foram corados com Tricrômico de

Masson.

-IMUNOFLUORESCÊNCIA: O material foi embebido em Tissue-Tek e congelado em nitrogênio líquido. Os cortes obtidos em criostato foram processados para imunofluorescência com conjugados para IgM, IgG, IgA, IgE, C3, C1q, kappa, lambda e fibrinogênio.

-MICROSCOPIA ELETRÔNICA: Fixação em Karnovsky por 2 horas, tetróxido de ósmio por 2 horas e uranila "overnight". Inclusão em araldite(R) e cortes de 0.5 µm corados com solução de 1:1 de azul de metileno e azur II para detecção de glomérulos. Cortes ultrafinos de 60 nm foram corados com uranila e observados com microscópio eletrônico Carl-Zeiss EM-10.

Todas as biopsias renais foram avaliados por um patologista e revisadas posteriormente (sem conhecimento de história clínica e/ou sedimento urinário) pelo pesquisador e orientador e/ou pesquisador com um segundo patologista.

1.1.MICROSCOPIA OPTICA:

As lâminas foram interpretadas de maneira semi-quantitativa, classificando as alterações estruturais em leves (+ a ++), moderadas (+++) e intensas (++++).

As estruturas avaliadas e quantificadas da maneira acima descrita foram túbulos, interstício, glomérulos e vasos.

1.1.1-TUBULOS:

1.1. Alterações degenerativas: Presença de dilatação tubular, achatamento de células epiteliais e células eosinófilas.

1.2: Alterações regenerativas: Presença de proliferação de células tubulares, com presença de figuras de mitose.

1.3: Atrofia tubular: Ocorrência de dilatação tubular com achatamento de epitélio.

1.4: Cilindros em luz tubular: presença de cilindros hemáticos, leucocitários e pigmentados no interior de túbulos renais.

1.1.2. INTERSTÍCIO:

2.1: Infiltrado: Presença de células imaturas (grandes, com citoplasma basofílico e núcleo excêntrico) ou maduras e plasmócitos. Pode ser esparso, com predomínio perivascular e periglomerular ou difuso, quando da presença de infiltrado perivascular mais denso. Foi classificado em leve, moderado e severo. O infiltrado foi considerado leve quando acometia interstício renal de forma focal e com predomínio de região perivascular; moderado na presença de infiltrado intersticial multifocal ou perivascular intenso. Infiltrado intersticial difuso, com áreas confluentes foi considerado como severo.

2.2.: Fibrose: Ocorrência de aumento de colágeno em interstício, em faixas ou difuso, podendo conter monócitos e plasmócitos.

2.3.: Edema: Aumento de espaço intertubular, por acúmulo

de líquido, sem fibrose, podendo conter células esparsas.

2.4.: Hemorragia: Presença de hemácias no interstício, associada a necrose tubular extensa. Em alguns casos pode estar associada à trombose de veias de pequeno calibre.

1.1.3.GLOMÉRULOS:

3.1.: Hipercelularidade: Aumento de volume glomerular, com edema e proliferação de células endoteliais e mesangiais.

3.2.: Esclerose: Presença de aumento de material hialino em mesângio, com diminuição de celularidade glomerular.

3.3.: Espessamento de Membrana Basal Glomerular: Delimitação evidente de membrana basal glomerular, às vezes com componente eosinofílico.

3.4.: Mesangiólise: Presença de áreas de necrose de tufo glomerular, com conteúdo eosinofílico.

3.5.: Crescentes: Diferenciadas em celulares e fibrocelulares.

3.6.: Endoteliose:

3.7.: Atrofia glomerular: Redução de volume glomerular com envolvimento de capsula de Bowman, e diminuição de celularidade de tufo glomerular.

3.8.: Obsolescência: Presença de glomérulos desvascularizados, tufos colapsados e aumento de material conectivo.

1.1.4.: VASOS:

4.1.: Edema de células endoteliais:

4.2.: Proliferação de células endoteliais.

4.3.: Espessamento de íntima arterial: Presença de proliferação e tumefação de células endoteliais, com aumento de espessura de camada íntima vascular.

4.4.: Necrose de camada média de vasos: Presença de núcleos picnóticos e cariorrexe, com acúmulo de material eosinofílico e PAS positivo.

4.5.: Obliteração de lumen vascular: Espessamento de camada íntima com oclusão de luz vascular, com ou sem atrofia de camada média e/ou duplicação de lâmina elástica.

1.2. IMUNOFLUORESCÊNCIA:

Foram avaliados e quantificados depósitos em membrana basal glomerular, mesângio, vasos, interstício e membrana basal tubular. Os depósitos foram classificados em lineares e granulares.

Os anti soros testados foram IgM, IgG, IgA, IgE, fibrinogênio, kappa e lambda.

1.3. MICROSCOPIA ELETRÔNICA:

Foram avaliados cortes contendo alças capilares

glomerulares, interstício, túbulos e vasos.

1.3.1. GLOMÉRULOS: Foi avaliada membrana basal glomerular em relação a presença e grau de espessamento, presença e localização de depósitos e fusão de pedicelos.

1.3.2. VASOS: Foi avaliada a presença de espessamento de camada média, reduplicação de camada muscular, presença de debris em tecido conectivo de camada média. A avaliação de células endoteliais compreendeu a presença de tumefação ou o infiltrado de células mononucleares.

1.3.3. INTERSTÍCIO: A presença de células em interstício propiciou a classificação das fases da rejeição aguda em fases de indução, blástica e efetora.

Fase de indução (ou de reconhecimento de antígenos) foi caracterizada pela presença de interação entre linfócitos T, células intersticiais dendríticas e macrófagos, com íntima proximidade entre as células.

A presença de células intersticiais contendo núcleos volumosos caracterizou a fase blástica, também denominada fase de expansão clonal.

A fase final da rejeição aguda, também denominada fase efetora, caracterizava-se pela observação de agressão de células tubulares renais por linfócitos T citotóxicos ativados. A penetração destas células ativadas na parede tubular foi denominada emperipoese.

2. DIAGNÓSTICOS MORFOLÓGICOS:

De acordo com as estruturas renais acometidas à microscopia optica, foram estabelecidos os seguintes diagnósticos histológicos:

2.1. REJEIÇÃO AGUDA

2.1.1. Rejeição celular aguda: (ou túbulo intersticial aguda)- caracterizada pela presença de infiltrado inflamatório intersticial, edema e/ou hemorragia intersticial, além de comprometimento tubular (ectasia e infiltrado).

2.1.2. Rejeição Vascular Aguda: Presença de infiltrado subendotelial de mononucleares, com destruição de células endoteliais de vasos de diversos calibres. Também foram observados vasculite necrotizante de camada média vascular, necrose fibrinóide e trombose vascular.

2.2. REJEIÇÃO CRÔNICA:

2.2.1. Rejeição Túbulo intersticial crônica: Presença de atrofia tubular e fibrose intersticial, com ou sem esclerose glomerular associada. O achado de arteriopatía obstrutiva e alterações tubulo intersticiais com pouco comprometimento glomerular também são descritos neste diagnóstico histológico.

2.2.2. Rejeição Vascular Crônica: Presença de

espessamento fibrointimal de artérias e arteríolas, sem reduplicação de lâmina elástica. Foi observado comprometimento glomerular secundário a lesão isquêmica vascular

2.3. NECROSE TUBULAR AGUDA.

Presença de graus variados de lesão tubular, com componentes degenerativo e regenerativo. Infiltrado intersticial leve pode ser observado em alguns casos.

2.4. PIELONEFRITE AGUDA:

Ocorrência de coleções intersticiais e tubulares de leucócitos polimorfonucleares. Alguns cilindros leucocitários em luz tubular auxiliam o diagnóstico.

2.5. NEFROTOXICIDADE POR CICLOSPORINA:

Presença de fibrose intersticial em faixa, além de espessamento de camada íntima de arteríolas. Ausência de infiltrado intersticial inflamatório exuberante.

2.6. NECROSE CORTICAL:

Presença de imagens fantasma de túbulos e glomérulos. Edema intersticial intenso, sem infiltrado inflamatório

intersticial associado.

2.7. DOENÇAS GLOMERULARES:

2.7.1. Glomerulopatia do transplante: Ocorrência , à microscopia optica, de espessamento e rugosidade de membrana basal glomerular, aumento de matriz mesangial com proliferação variável e contração de tufo, podendo ocorrer solidificação e esclerose. As alterações vasculares compreendem edema de célula endotelial e proliferação, até obliteração de luz vascular. O interstício pode apresentar áreas de fibrose, infiltrado intersticial e graus variáveis de atrofia tubular. A confirmação se dá pela demonstração de reduplicação de lâmina rara à microscopia eletrônica.

2.7.2. Glomerulonefrite membranosa: Presença de espessamento de membrana basal, sem hiperplasticidade associada a microscopia optica. A imunofluorescência em geral é positiva para IgG granular ao longo de capilar glomerular. Depósitos subepiteliais e intramembranosos são comumente observados a microscopia eletrônica.

2.7.3. Glomerulonefrite membrano-proliferativa: Presença de hiperplasticidade e lobulação glomerulares, com espessamento de membrana basal glomerular. A imunofluorescência em geral apresenta positividade para IgG, IgM, C3 e C1q granular ao longo

de capilar glomerular. Microscopia eletrônica demonstra presença de depósitos eletrodensos subendoteliais, subepiteliais e interposição mesangial.

2.7.4. Glomeruloesclerose focal e segmentar: Caracterizada por lesão focal e segmentar afetando apenas uma porção de alguns glomérulos e contendo material PAS +, às vezes com massas hialinas intracapilares. As lesões podem ser aderentes à capsula de Bowman e apresentar proeminências epiteliais e proliferação ao redor da lesão. Observam-se graus variáveis de atrofia tubular focal e fibrose intersticial. A imunofluorescência apresenta positividade para IgM e C3.

2.7.5. Glomerulonefrite de Berger: Presença de hiper celularidade mesangial, sem alterações de membrana basal glomerular. Imunofluorescência caracteriza-se por positividade para IgA. Depósitos paramesangiais podem ser observados a microscopia eletrônica.

As glomerulonefrites foram classificadas em recidiva, de novo e indeterminada dependendo da comparação entre o diagnóstico histológico da biopsia do enxerto e a patologia renal que levou a insuficiência renal crônica.

Recidivante foi considerada a patologia no enxerto que apresentasse morfologia semelhante a da biopsia dos rins nativos.

Quando estes dois padrões histológicos apresentavam distinção, consideramos glomerulopatia de novo. O desconhecimento do diagnóstico da doença renal de base levou a denominação de glomerulonefrite indeterminada.

3. AVALIAÇÃO LABORATORIAL:

3.1.Sedimento urinário: Foram avaliadas amostras de urina colhidas anteriormente ao procedimento de biopsia renal (até 48 horas), sendo quantificada a presença de hemácias, leucócitos e proteína.

3.1.1-Hemácias: Quantificadas em número/ml, foram consideradas alteradas as amostras de urina contendo mais de 50.000 hemácias/ml de urina. Presença de dismorfismo eritrocitário foi avaliada através de observação em microscópio de luz polarizada, sendo quantificado em leve, moderado, acentuado e ausente.

3.1.2.-Leucócitos: Quantificado da mesma maneira que as hemácias, foi considerado anormal quando acima de 5.000/ml.

3.1.3.-Proteínas: A presença de proteína em amostra isolada de urina foi quantificada em gramas/litro. A presença de proteinúria em amostra isolada de urina determinou a quantificação da mesma em volume de 24 horas.

3.2.Proteinúria de 24 horas: Foi quantificada pré biopsia renal nos pacientes que apresentavam algum grau de

proteinúria em amostra isolada.

3.3. Níveis séricos de creatinina: Para fins de análise, foi considerada a creatinina dosada no dia da realização da biópsia renal percutânea. A dosagem de creatinina sérica foi realizada através do método de Jaffe.

3.4. Outros exames:

3.4.1. Complemento sérico: Dosagem de complemento sérico total (CH50) e frações C3 e C4 foi realizada em pacientes que apresentavam suspeita clínica de envolvimento glomerular (hematúria, proteinúria, antecedente de doença glomerular) e/ou aparecimento tardio de proteinúria.

3.4.2. Eletroforese de proteínas: Realizada em pacientes que apresentavam proteinúria de 24 horas maior que 3 gramas/dia após o transplante renal.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA:

A análise estatística se fez com o auxílio de um micro computador, utilizando-se o programa estatístico Microstat. Os valores são referidos como média (\bar{x}) e desvio padrão (DP).

A comparação inter-grupos foi realizada através do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, e os resultados através do teste de Anova.

As comparações de resultados obtidos intra-grupo foram realizadas pelo teste de qui-quadrado.

Foram considerados significativos os níveis descritos para $p < 0.05$.

RESULTADOS

No período de janeiro de 1984 a dezembro de 1991, foram realizados 247 transplantes renais em 244 pacientes, na Disciplina de Nefrologia da Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP, sendo 166 pacientes do sexo masculino (68.1%) e 78 do sexo feminino (31.9%).

O grupo estudado foi constituído de 133 pacientes submetidos a 339 procedimentos de biopsia renal percutânea do enxerto, realizadas no período de novembro de 1986 a dezembro de 1991. Foram excluídos do estudo 111 pacientes transplantados, que não necessitaram de biopsia renal durante o período de seguimento. Dois pacientes do grupo estudado foram submetidos a retransplante. Assim, para a análise, consideramos o número total de pacientes como 135.

Destes 135 pacientes biopsiados, 95 pertenciam ao sexo masculino (70.3%) e 40 ao sexo feminino (29.6%). Tabela 1.

A frequência de biopsias renais foi semelhante em ambos os sexos, sendo de 2.52 procedimentos/paciente para o sexo masculino e de 2.47 para o feminino. ($p > 0.05$). Tabela 1.

As 339 biopsias renais foram realizadas em 135 receptores de rim, sendo 14 HLA idêntico, 57 doador vivo haploidêntico e 64 de cadáver. Tabelas 2 e 3.

Os receptores de rim de doador vivo (n=71) foram submetidos a 145 biopsias renais, sendo 26 procedimentos em HLA idêntico e 119 em haploidênticos. Nos 64 receptores de rim de cadáver foram realizados 194 procedimentos. Tabela 4.

A frequência de biopsias renais foi maior no grupo receptor de rim de cadáver (3,0 procedimentos/paciente) que no grupo com doador vivo relacionado (1,6 biopsias renais/paciente). ($p < 0.05$). Entre os receptores de rim de doador vivo, a frequência de biopsias renais por paciente foi semelhante entre os receptores HLA idêntico (1,8 procedimentos/paciente) e haploidêntico (2,0 biopsias/paciente). ($p > 0.05$). Tabela 4.

A frequência de biopsias renais foi de 2,5 procedimentos por paciente, variando de 1 a 8 biopsias renais. Tabela 5.

Complicações graves de biopsia renal ocorreram 4 dos 339 procedimentos. Estes acidentes foram: choque hemorrágico em 2 casos e hematuria macroscópica com coágulos intravesicais em 2 casos. Nos 2 casos de choque hemorrágico e em 1 de coágulos, foi necessária a remoção do rim transplantado. Hematúria pós biopsia, sem presença de coágulos, e auto limitada não foi considerada como acidente.

A principal indicação de biopsia renal pós transplante foi deficit de função renal (n=272), seguida de anúria (n=34) e alteração de sedimento urinário (n=33). Tabela 6.

Deficit de função renal foi definido como elevação dos níveis séricos de creatinina acima de 25% sobre o seu valor basal. Das 272 indicações, 74 associavam-se a oligúria pós transplante,

15 apresentavam deficit de função pós pulsoterapia com corticoide por diagnóstico prévio de rejeição aguda e 183 apresentavam apenas elevação dos níveis de creatinina sérica. Tabela 7.

O grupo cuja indicação de biopsia renal foi anúria (n=34), foi analisado separadamente.

Sedimento urinário alterado foi indicação de biopsia renal em 33 casos. Nestes indivíduos, o achado de hematúria e/ou proteinúria foi a indicação mais frequente do procedimento. A ocorrência de elevação dos níveis séricos de creatinina neste grupo foi de 23% (n=8), com média de creatinina sérica de 2,22mg%. As alterações de sedimento urinário foram divididas em proteinúria isolada (n=20), hematúria glomerular isolada (n=7) e hematúria associada a proteinúria (n=6). Dismorfismo eritrocitário estava presente em todos estes casos de hematúria. Tabela 8.

Em relação ao tempo de realização do procedimento, houve um predomínio de biopsias renais durante o primeiro mês pós transplante (n=183 - 53,9%), com redução progressiva com o decorrer do tempo. Durante o primeiro ano de seguimento foram realizadas 302 biopsias (89,0 %). Após um ano do transplante renal houve uma diminuição na frequência do procedimento, com apenas 37 biopsias renais percutânea (10.9%), num período que variou de 1 a 5 anos. Tabela 9.

A frequência de biopsias renais em relação ao total de pacientes transplantados em cada período foi maior durante o primeiro mês pós transplante (0.74 procedimentos/paciente). A partir do segundo mês, esta frequência torna-se estável ao redor

de 0.20 procedimentos/paciente. Tabela 9.

Deficit de função renal (elevação dos níveis séricos de creatinina) foi a principal indicação de biopsia em qualquer fase do seguimento. Anúria pós transplante foi indicação de biopsia renal apenas nos primeiros 30 dias. Tabela 10.

O sedimento urinário alterado, com presença de hematuria e/ou proteinúria foi o responsável pela indicação de biopsia apenas a partir do primeiro mês pós transplante. Tabela 10.

Em relação à indicação de biopsia renal e o diagnóstico histológico, observamos associação entre deficit de função renal e rejeição aguda e crônica, da mesma forma que anúria apresentou franca associação com necrose tubular aguda e necrose cortical. Tabela 11.

Da mesma forma, o achado histológico de glomerulonefrite predominou nos pacientes cuja indicação de biopsia renal foi alteração de sedimento urinário (hematuria e/ou proteinúria). Tabela 11.

Em relação ao tempo de biopsia, observamos durante o primeiro mês achados histológicos predominantes de rejeição aguda (celular e vascular), necrose tubular aguda e necrose cortical. Tabela 12.

Com o decorrer do tempo, a incidência de necrose tubular aguda e rejeição aguda tendem a diminuir, a primeira ao final do segundo mês e a outra persistindo até o sexto mês. Observamos episódios esporádicos de rejeição celular aguda após o sexto mês pós transplante renal, associados à redução ou alteração de

esquema terapêutico de imunossupressão. Tabela 12.

O diagnóstico de glomerulonefrite foi realizado somente a partir do terceiro mês pós transplante. Rejeição crônica foi muito mais frequente a partir do sexto mês pós transplante. Tabela 12.

Nas 306 biopsias renais cujo material foi adequado para análise, com presença de camada cortical e/ou junção cortico-medular, o diagnóstico histológico predominante foi de rejeição celular aguda (n=136), tanto como achado isolado (n=57) como associado à necrose tubular aguda (n=47) e/ou a componente vascular de rejeição(n=32).

Necrose tubular aguda (NTA) foi o segundo diagnóstico histológico mais frequente, ocorrendo em 21.5% dos casos (n=66). A frequência de diagnóstico histológico tanto de rejeição vascular aguda (n=14) como de necrose cortical (n=13) foram semelhantes (4.5% e 4.2% respectivamente).

Rejeição crônica foi diagnóstico histológico em 13% (n=40) dos fragmentos analisados, e glomerulonefrite em 8.8% (n=27).

Outros diagnóstico histológicos ocorreram em 10 fragmentos, perfazendo 3.2% do total das biopsias. Os diagnósticos histológicos foram de Síndrome Hemolítico-urêmica (n=3), Nefrotoxicidade por ciclosporina (n=2), Pielonefrite aguda (n=2), Nefrosclerose (n=1), Granuloma (n=1) e rim normal (n=1).

Para facilidade de análise, os achados histológicos das biopsias foram divididas em seis grandes grupos, a saber: Necrose

Tubular Aguda, Rejeição Aguda (Celular e Vascular), Rejeição Crônica, Necrose Cortical, Glomerulonefrite e Outros.

NECROSE TUBULAR AGUDA (N.T.A.)

Necrose tubular aguda isolada foi diagnóstico histológico em 21.5% dos fragmentos analisados (n=66), correspondendo a 29.3% dos pacientes biopsiados (n=39). Foi mais frequente em receptores de rim de cadáver (n=29), que entre recptores de doador vivo relacionado (n=10)(p <0.05). Tabelas 14 e 15..

Mais de um procedimento de biopsia renal foi realizado em 16 pacientes (41%), sendo 15 receptores de rim de cadáver e um de doador vivo relacionado haploidêntico. Em todos os casos a indicação de nova biopsia renal foi deficit de função associado a oligúria persistente no pós transplante.

O diagnóstico histológico de N.T.A. foi mais frequente no primeiro mês após o transplante renal (77.2%). O tempo médio de realização de biopsia foi de 25.5 ± 36.6 dias, variando de 1 a 210 dias após o transplante. Um único episódio de N.T.A. foi

observado após 6 meses, estando associado à hipotensão arterial severa e desidratação, evoluindo com recuperação da função renal.

Em relação à análise do sedimento urinário na ocasião da biopsia, 14 pacientes (21.2%) encontravam-se em anúria. Dos 52 pacientes restantes com diagnóstico histológico de NTA, a avaliação do sedimento encontrava-se normal em 71.2% dos casos (n=37). Proteinúria em amostra isolada de urina (acima de 1 gr/l) no grupo com NTA estava presente em 28.8% das análises pré biopsia (n=15). Proteinúria de 24 horas foi quantificada em apenas 11 ocasiões, mostrando-se negativa em 36.6% (n=4).

Dois pacientes apresentavam proteinúria em níveis elevados por ocasião de três biopsias renais realizadas (6.0, 10.5 e 11.0 g/l, respectivamente). Ambos apresentavam como doença de base glomeruloesclerose focal e segmentar, com níveis elevados de proteinúria antes do transplante. Nos dois casos, a excreção de proteína tornou-se normal após o terceiro mês de seguimento, e a microscopia optica revelou glomérulos normais.

A média de creatinina sérica dos pacientes cuja biopsia renal evidenciou NTA isolada foi de 7.37 ± 3.17 mg%, variando de 1.7 a 14.9mg%.

A microscopia optica nas 66 biopsias renais evidenciou apenas alterações tubulares de degeneração e regeneração celulares, não sendo encontradas evidências de infiltrado inflamatório intersticial significativo nem alterações glomerulares e/ou vasculares.

A imunofluorescência foi realizada em 8 fragmentos de

biopsia renal (12.2%), e evidenciou depósitos lineares de IgG em capilar glomerular e membrana basal tubular em 3 casos. Depósito focal de IgM ocorreu em um caso, e 3 fragmentos mostraram-se negativos para todos os anti-soros testados. Um fragmento de biopsia não foi adequado para análise à imunofluorescência.

A microscopia eletrônica foi realizada em 5 fragmentos de biopsia, tendo demonstrado emperipolesse em 2 casos. Foi normal em 2 casos e demonstrou fase de indução de rejeição aguda em 1 caso, apesar da ausência de sinais de RCA à microscopia óptica.

REJEIÇÃO AGUDA

REJEIÇÃO CELULAR AGUDA

Rejeição Celular Aguda (RCA) foi o diagnóstico histológico mais frequente na nossa série. Ocorreu em 44.4% dos fragmentos de biopsia renal adequados para análise (n=136), correspondendo a 60.1% dos pacientes biopsiados (n=80). RCA isolada foi observada em 57 fragmentos (41.9%). Associação com NTA foi observada em 47 biopsias (34.5%) e presença de componente vascular em 32 (23.5%), sendo que biopsias renais repetidas num mesmo paciente apresentavam diferentes associações histológicas.

A incidência de RCA não diferiu de forma

estatisticamente significativa entre receptores de rim de cadáver (52.9%) ou de doador vivo relacionado (51.9%) ($p>0.05$). Também não houve diferença na incidência de rejeição celular aguda em relação ao grau de compatibilidade HLA. ($p>0.05$). Tabelas 11/12

O diagnóstico de RCA associado a NTA predominou entre os receptores de rim de cadáver. Nenhum episódio de RCA associado a NTA foi observado nos fragmentos de biopsia renal provenientes de receptores de doador vivo idêntico.

Para análise, a RCA foi dividida em três grupos: RCA isolada (RCAi-n=57), associada a necrose tubular aguda (RCA/NTA n=47) e com presença de acometimento vascular (RCA/RVA -n=32).

A avaliação do sedimento urinário não demonstrou diferença significativa entre os três grupos. Sedimento urinário normal, com hemácias abaixo de 50.000/ml e proteinúria abaixo de 1 gr/l foi o achado mais frequente. A excreção proteica em amostra isolada ou em urina de 24 horas não diferiu de forma estatisticamente significativa entre os grupos ($p>0.05$). Tabelas 13/14.

O grupo RCA isolada apresentou a menor média de creatinina sérica, de $3.45 \pm 1.72\text{mg\%}$ ($p<0.05$). Entre os demais grupos (RCA/NTA, RCA/RVA, RCAtotal e RVAisolada), não observamos diferença nos níveis séricos de creatinina ($p>0.05$). Tabela 15.

A microscopia óptica evidenciou infiltrado intersticial linfocitário em todos os casos. Componente vascular de rejeição, com espessamento de camada íntima de vasos de pequeno e médio calibre ocorreu em 32 casos. Graus variados de degeneração e

regeneração tubulares foram observados em 47 fragmentos.

Os padrões observados à imunofluorescência preferencialmente foram os seguintes:

-GLOMÉRULOS: Depósito linear de IgG em capilar glomerular foi encontrado nos três grupos (RCAi, RCA/NTA e RCA/RVA) na mesma frequência. Também foram encontrados depositados em glomérulos, em menor proporção, IgM, C3 e C1q.

-VASOS: Depósitos lineares de IgM, C3 e C1q foram observados nos fragmentos de biopsia renal dos pacientes que apresentavam componente vascular associado à microscopia óptica. Apenas um caso com NTA associada apresentava depósitos de C3 em parede vascular.

-TUBULOS: Foram observados depósitos lineares de C3 em parede tubular, especialmente nos casos de RCA isolada ou associada a NTA. Não foram detectados outros depósitos de imunoglobulinas em tubulos nos fragmentos de biopsia avaliados.

Não foram observadas diferenças morfológicas significativas à microscopia eletrônica entre os 3 grupos (RCAi, RCA/NTA e RCA/RVA). Houve predomínio de alterações intersticiais de rejeição, com maior prevalência de fases blástica (31.9%) e de indução (12.7%). Em poucos casos foi encontrado padrão de fase efetora. A nível glomerular a lesão mais frequente foi o encontro de fusão de pedicelos.

Perda de enxerto ocorreu em 29 pacientes (36.2%) com diagnóstico histológico de rejeição aguda, num período que variou de 1 a 52 meses após o diagnóstico (média =8.5meses). As

principais causas de perda foram rejeição crônica (n=8), óbito (n=7), rejeição vascular associada (n=5), glomerulonefrite no enxerto (n=4), rutura renal (n=2), "primary non function" (n=2) e síndrome hemolítico urêmica (n=1).

REJEIÇÃO VASCULAR AGUDA

Rejeição vascular aguda como diagnóstico histológico isolado ocorreu em 4.5% das biopsias renais (n=14), correspondendo a 8.2% dos pacientes biopsiados (n=11). A incidência de rejeição vascular aguda não diferiu de forma significativa entre os receptores de rim de cadáver ou de doador vivo ($p>0.05$). Não observamos rejeição vascular aguda entre os receptores de rim de doador vivo HLA idêntico.

O diagnóstico de RVA foi realizado predominantemente no primeiro mês pós transplante renal (n=7), não havendo achado histológico de RVA após o sexto mês de seguimento.

O sedimento urinário dos pacientes com RVA isolada apresentou predominantemente hematúria menor que 50.000 hemácias/ml e proteína em, amostra isolada menor que 1 g/l, valores estes que não diferiam do grupo com RCA (global). Tabelas 13/14.

A média dos valores de creatinina sérica no grupo RVA por ocasião da biopsia foi de 6,45mg%, semelhante à média de creatinina observada no grupo com RCA (média=5.26 mg%). ($p>0.05$). Tabela 15.

A microscopia óptica evidenciou alterações vasculares com graus variados de espessamento de parede vascular, desde espessamento de íntima até obliteração total de luz vascular. O infiltrado intersticial nestes fragmentos de biopsia mostraram-se pouco exuberantes, com predomínio do componente vascular sobre o padrão intersticial.

A imunofluorescência foi realizada em apenas dois fragmentos de biopsia renal, evidenciando depósito de IgM e C3 ao longo dos vasos em 1 caso e sendo negativa para todos os anticorpos testados em outro.

As duas lâminas enviadas para microscopia eletrônica não apresentaram material adequado para análise.

Perda de enxerto ocorreu em 100% dos pacientes com diagnóstico histológico de rejeição vascular aguda, num período que variou de 1 a 2 meses após o diagnóstico histológico (média = 1.4 meses).

REJEIÇÃO CRÔNICA

Rejeição crônica foi diagnóstico histológico em 13% dos fragmentos de biopsia renal avaliados (n=40), correspondendo a 16.5% dos pacientes biopsiados (n=22). Dezenove biopsias foram realizadas em 13 receptores de doador vivo relacionado haploidentico. Nove receptores de doador cadáver foram submetidos a 21 biopsias. Nenhuma biopsia renal com achado histológico de rejeição crônica foi realizada entre os receptores de rim com

doador vivo idêntico. Tabelas 11/12.

O tempo médio de realização dos diagnósticos de rejeição crônica foi de 481 dias, variando de 150 a 1400 dias pós transplante. Sessenta por cento dos procedimentos (n=24) foram realizados após 1 ano de seguimento.

Onze pacientes foram submetidos a mais de uma biopsia renal com diagnóstico de rejeição crônica, variando de 2 a 4 procedimentos/paciente. A principal indicação de rebiopsia neste grupo foi componente agudo de rejeição superposto (n=5), seguido de componente de necrose cortical focal (n=2), nefrotoxicidade pela ciclosporina associada (n=2) e comprometimento vascular exuberante (n=1).

O sedimento urinário apresentava hematúria acima de 5.000 hemácias/ml em 50% das análises (n=20), leucócituria acima de 10.000/ml em 40% (n=16) e proteinúria positiva em amostra isolada de urina em 85% das análises pré biopsia (n=34). Proteinúria de 24 horas foi quantificada em 5 episódios, quando da presença de proteinúria em amostra isolada (14.7%). A média de proteinúria de 24 horas foi de 2.80 ± 1.72 g/dia.

O nível sérico de creatinina por ocasião da biopsia renal no grupo cujo diagnóstico histológico foi de rejeição crônica foi de 4.82 ± 3.18 mg%. Tabela 6.

A microscopia óptica neste grupo demonstrou graus variados de fibrose intersticial e atrofia tubular em todos os casos. Infiltrado inflamatório intersticial, correspondendo a rejeição aguda superposta foi encontrado em 5 biopsias de 5

pacientes, regredindo após terapia em pulso com metilprednisolona. Áreas de hemorragia intersticial acompanhando focos de necrose cortical foram observadas em 5 biopsias de 2 pacientes, sendo então indicada nefrectomia do enxerto.

Vasos foram observados em 20 fragmentos de biopsia renal, apresentando graus variados de espessamento de parede, até obliteração total da luz vascular em 5 biopsias de 2 pacientes.

Os glomérulos apresentavam-se normais em 9 fragmentos de biopsia de 6 pacientes. Em 5 biopsias, alguns glomérulos apresentavam imagens fantasma, correspondendo às áreas de necrose cortical. Nas 26 biopsias restantes, graus variados de esclerose glomerular foram observados.

A imunofluorescência foi realizada em 27,5% dos fragmentos de biopsia (n=11), sendo negativa em 3 casos (27.3%). Os outros achados foram depósito granular de fibrinogênio em interstício (n=3), depósito linear de IgG em capilar glomerular (n=2), cilindros no interior de tubulos com positividade para IgA e K (n=2) e depósitos de IgM, C3 e C1q em vasos (n=1).

Microscopia eletrônica foi realizada em 30% das biopsias renais (n=12), tendo como achado mais frequente o espessamento de membrana basal glomerular na metade dos casos (n=6). Outros achados foram perda de pedicelos (n=2) e espessamento de parede vascular (n=1). Não foram observados depósitos ao longo de membrana basal glomerular nos fragmentos de biopsia renal avaliados.

Perda de enxerto por rejeição crônica ocorreu em 13 pacientes (59.1%), num período que variou de 1 a 20 meses pós diagnóstico (média= 6.9 meses). Nove pacientes mantiveram-se com enxerto funcionando durante o período de estudo, com média de 23 meses pós diagnóstico (7 a 42 meses) e com creatinina sérica variando de 1.6 a 5.4 mg% (média=2.6mg%).

NECROSE CORTICAL

Necrose cortical isolada foi achado histológico em 4.2% dos fragmentos de biopsia renal (n=13), correspondendo a 5.2% dos pacientes (n=7). Todas as biopsias foram realizadas no primeiro mês pós transplante renal, mais frequentemente durante a primeira semana de pós operatório, com tempo médio de 7.25 dias.

A maioria das biopsias renais foi realizada em pacientes que se encontravam em anúria (n=12).

A média de biopsias renais por paciente foi de 1.8 procedimentos (variação de 1 a 4), já que a maioria dos pacientes foi submetido a biopsia em polos superior e inferior do enxerto para confirmação diagnóstica.

Dos diagnósticos histológicos de necrose cortical, 12 fragmentos eram provenientes de 6 pacientes receptores de rim de doador vivo relacionado (3 haploidênticos e 3 idênticos) e apenas 1 biopsia renal de 1 receptor de rim de cadáver. Este fato se deve a associação de necrose cortical com trombose de artéria e/ou veia renal, que ocorreu em 6 transplantes, todos com doador

vivo relacionado. O único receptor de rim de cadáver cuja biopsia demonstrou necrose cortical apresentava hematoma perirrenal extenso, que evoluiu com CIVD e choque hemorrágico.

Todos os rins cujas biopsias renais percutâneas demonstravam necrose cortical foram submetidos a nefrectomia do enxerto, e o diagnóstico confirmado na análise anátomo-patológica. Trombose vascular foi observada em 6 casos.

GLOMERULONEFRITES

Diagnóstico histológico de acometimento glomerular foi encontrado em 27 biopsias renais (n=27), realizadas em 19 pacientes transplantados renais (14.1%).

Houve uma maior prevalência de glomerulonefrite nos fragmentos de biopsia renal provenientes de receptores de transplante com doador vivo (66.6%) que em relação aos de doador cadáver (33.3%).

O diagnóstico de glomerulonefrite foi realizado a partir do primeiro mês de transplante renal, sendo que 66.6% das biopsias percutâneas foram realizadas durante o primeiro ano de seguimento (n=18).

Na análise do sedimento urinário a hematúria não apresentou diferença significativa com os demais grupos de diagnóstico histológico, excluindo-se o grupo de necrose cortical. Hemácias abaixo de 50.000/ml foi observada em 74% dos sedimentos urinários avaliados.

Em relação a proteinúria em amostra isolada, o grupo cujo achado histológico foi de glomerulonefrite apresentou níveis mais elevados que os demais grupos analisados (média=7.03 gr/l de proteína).

Neste grupo, a proteinúria de 24 horas serviu como coadjuvante na análise, uma vez que foi quantificada em todos os episódios pré biopsia renal, e apresentou padrões de proteinúria em níveis nefróticos, ou seja, acima de 3 gramas/dia. (média= 7.71 g/dia).

Os níveis de creatinina sérica no grupo com diagnóstico histológico de glomerulonefrite também se mostrou menor que os níveis dos outros grupos (média = 2.36mg%). ($p < 0.05$). Valores normais (até 1.4mg%) foram observados em 44.4% dos casos (n=12).
Tabela 6.

Doutros dados laboratoriais avaliados neste grupo foram eletroforese de proteínas e dosagem de complemento sérico total e de suas frações C3 e C4. A avaliação destes dados foi feita em separado para cada padrão histológico de glomerulonefrite analisado.

A classificação em glomerulonefrite recorrente, de novo, indeterminada e glomerulopatia do transplante necessitou de avaliação e comparação de dados de microscopia óptica, imunofluorescência e eletrônica, além de conhecimento da patologia renal de base, confirmada no pré transplante por biopsia renal.

Dos 19 pacientes estudados, onze apresentavam

diagnóstico de doença renal de base através de biopsia dos rins nativos. Os diagnósticos prévios ao transplante eram Gn membrano proliferativa em 5, glomerulonefrite crônica em 4 e glomeruloesclerose focal e segmentar em 2 pacientes. Os 7 pacientes restantes que não foram biopsiados previamente ao transplante, apresentavam história clínica fortemente sugestiva de glomerulonefrite crônica (edema, oligúria, hipertensão arterial).

Uma paciente foi submetida a binefrectomia anteriormente ao transplante, por hipertensão arterial severa, em outro serviço. O laudo anátomo-patológico dos rins nativos foi de esclerose glomerular global.

Os diagnósticos histológicos de glomerulonefrite, após análise a microscopia óptica, imunofluorescência e eletrônica foram de glomeruloesclerose focal e segmentar (n=10), glomerulonefrite membrano proliferativa tipo I (n=7), Glomerulopatia do transplante (n=3), glomerulonefrite membranosa (n=2) e outras lesões glomerulares (n=5).

Quando comparamos os diagnósticos histológicos pré e pós transplante renal, pudemos classificar as glomerulonefrites em recidivantes em 6 pacientes (9 biopsias renais), de novo em 3 pacientes (3 biopsias) e indeterminada em 9 pacientes (15 biopsias).

As diferenças de apresentação clínica e laboratorial entre os diferentes padrões histológicos das glomerulonefrites propiciou a divisão em 5 grupos, a saber: Glomeruloesclerose focal e segmentar, Gn membrano proliferativa, Gn membranosa,

Glomerulopatia do Transplante e Outras Glomerulonefrites.

Glomeruloesclerose Focal e Segmentar.

O diagnóstico histológico de glomeruloesclerose focal e segmentar foi feito em 10 fragmentos de biopsia renal de 8 pacientes, todos do sexo masculino.

A doença renal anterior ao transplante era glomerulonefrite crônica (n=5), esclerose focal e segmentar (n=2) e gn membrano proliferativa (n=1). Cinco pacientes (62.5%) receberam rim de doador vivo relacionado, sendo apenas 1 HLA idêntico, e 3 foram submetidos a transplante renal com rim de cadáver.

A indicação de biopsia renal nestes pacientes foi presença de proteinúria isolada na análise de urina. Nenhum paciente apresentava hematúria no início do quadro, porém a presença de proteinúria maciça em amostra isolada era marcante em todos os 8 pacientes (média de proteína= 11.7 g/l em amostra isolada).

Síndrome nefrótica (edema, proteinúria > 3g/dia e hipoalbuminemia) ocorreu em 3 pacientes como apresentação inicial (37.5%). Cinco pacientes não apresentavam edema, mas a proteinúria de 24 horas excedia a 3 gramas (média = 10g/dia). Os níveis de albumina sérica encontravam-se abaixo da normalidade (média=2,9 g/l).

Em relação a imunossupressão, 4 pacientes (50%)



utilizavam apenas Azatioprina e Prednisona, e outros 4 tinham Ciclosporina associada ao esquema terapêutico.

Todas as biopsias renais foram avaliadas a microscopia óptica, que demonstrou hiper celularidade glomerular (n=10) e áreas de esclerose e hialinose glomerular com distribuição segmentar e focal (n=8). Dois pacientes apresentavam hiper celularidade glomerular sem áreas de esclerose na primeira biopsia, porém quando submetidos a novo procedimento, pudemos evidenciar áreas de esclerose glomerular focal.

Imunofluorescência foi realizada em 6 fragmentos de biopsia renal de 6 pacientes, apresentando depósitos granulares focais de IgM e C3 em alças capilares e mesângio (n=4). Dois fragmentos de biopsia não apresentavam material adequado para análise.

A microscopia eletrônica, realizada em 6 biopsias de 6 pacientes, evidenciou depósitos mesangiais e áreas de hialinose em 3 casos. Outros 3 fragmentos não foram adequados para avaliação.

Em relação a evolução do enxerto cujo diagnóstico histológico foi de glomeruloesclerose focal e segmentar, 4 (50%) continuam em seguimento num períodos médio de 11 meses (variação de 3 a 20 meses pós biopsia), com função renal estável (média de creatinina sérica = 1.6mg%) e proteinúria em níveis nefróticos (média =8 g/dia).

Perda do enxerto ocorreu em 4 pacientes, com retorno à Hemodiálise após um tempo médio de seguimento de 9 meses. Um

paciente foi a óbito após 2 meses do diagnóstico de glomeruloesclerose focal e segmentar por infecção maciça por *Criptococos neoformans*.

GLOMERULONEFRITE MEMBRANO PROLIFERATIVA TIPO I.

Glomerulonefrite membrano proliferativa tipo I (GNMP I) foi diagnóstico histológico em 7 biopsias renais realizadas em 4 pacientes, sendo 3 do sexo feminino e 1 do sexo masculino.

Três pacientes receberam rins de doador vivo relacionado, sendo 2 HLA idêntico e 1 haploidêntico. Apenas 1 paciente recebeu rim de doador cadáver.

A manifestação da glomerulonefrite após o transplante ocorreu em média 24 meses após o implante do enxerto (variação de 4 a 48 meses), e em todos os casos manifestou-se inicialmente com desenvolvimento de edema, hipertensão arterial, hematúria e proteinúria, sem deficit de função renal.

A análise do sedimento evidenciou hematúria acima de 100.000 hemácias/ml em todos os casos, acompanhada de proteinúria em amostra isolada (média = 4.05g/l). A quantificação da proteinúria de 24 horas evidenciou níveis nefróticos (acima de 3g/dia) em todos os casos (média de 4.75 g/dia). O complemento sérico total e suas frações encontravam-se consumidos em 3 casos. A creatinina sérica na ocasião do diagnóstico foi normal nos 4 pacientes (média =1.5mg%).

Apenas um paciente utilizava ciclosporina como agente

imunossupressor associado a Azatioprina e Prednisona.

A microscopia optica evidenciou hipercelularidade mesangial e lobulação glomerular, além de espessamento de parede capilar glomerular nos 7 fragmentos analisados. Três fragmentos, cuja indicação de rebiopsia foi deficit de função renal, apresentavam esclerose de alguns glomérulos e fibrose intersticial em graus variados.

Imunofluorescência foi realizada em 5 biopsias de 4 pacientes, e em todas apresentou depósitos granulares de IgM, C1q e C3 ao longo de capilares glomerulares e mesângio.

A microscopia eletrônica, realizada em 6 biopsias de 4 pacientes demonstrou depósitos mesangiais (n=6), subepiteliais (n=4), subendoteliais (n=3) e interposição mesangial (n=4) em diversas associações.

Perda de enxerto ocorreu em 3 pacientes, que evoluíram com deficit progressivo de função renal, proteinúria em níveis nefróticos e consumo de complemento. A média de tempo de seguimento destes pacientes entre o diagnóstico histológico de GNMP I e o retorno para diálise foi de 16 meses.

Do grupo com diagnóstico histológico de GNMP I apenas um paciente encontra-se em seguimento há 25 meses desde a biopsia renal, com função renal normal (creatinina sérica =1.5mg%), proteinúria em níveis não nefróticos (proteinúria 24 horas = 2.1 g/dia) e complemento sérico dentro da normalidade. Este paciente o único receptor de rim de cadáver do grupo, e o único que nunca apresentou níveis de complemento sérico abaixo da normalidade.

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA

Glomerulonefrite membranosa foi diagnóstico histológico em 2 biopsias renais realizadas em dois pacientes do sexo masculino, sendo um receptor de rim de doador cadáver e 1 de doador vivo relacionado haploidêntico.

A doença de base foi GNC em um paciente e Gn membranosa proliferativa em outro.

O início das alterações clínicas e laboratoriais pós transplante ocorreram em média no nono mês (7 e 12 meses), e a alteração principal foi o aparecimento de proteinúria acima de 3 gramas/dia (média de 4.5g/dia). Apenas um paciente apresentou Síndrome nefrótica como manifestação inicial (edema, proteinúria e hipoalbuminemia). Não observamos hematúria, hipertensão, elevação dos níveis de creatinina ou consumo de complemento em nenhum dos casos por ocasião da biopsia renal.

Nos dois casos de Gn membranosa a microscopia óptica evidenciou espessamento de parede capilar glomerular, com ausência de hiper celularidade mesangial.

A imunofluorescência demonstrou depósitos pseudolineares de IgG, C3 e K em capilar glomerular em ambos os casos. Depósitos de IgM e lambda (n=1) e C1q (n=1) também foram observados.

A microscopia eletrônica nos 2 casos demonstrou presença de depósitos subepiteliais.

Os dois pacientes persistiram com níveis de proteinúria acima de 3 g/dia. Um paciente foi a óbito 13 meses após o

transplante por infarto agudo do miocárdio e o outro retornou a diálise após 12 meses do diagnóstico (26 meses de transplante) por deficit progressivo de função renal.

GLOMERULOPATIA DO TRANSPLANTE:

Glomerulopatia do transplante foi achado histológico em 3 biopsias renais percutâneas realizadas em 2 pacientes, sendo um receptor de doador cadáver e um de doador vivo relacionado haploidêntico.

O diagnóstico da doença de base foi de glomerulonefrite crônica, baseado em história clínica, já que nenhum dos pacientes possuía biopsia dos rins nativos.

O início das alterações clínicas e laboratoriais pós transplante ocorreram após 2 e 6 meses respectivamente, com proteinúria maior que 3 g/dia (média de 8.5g/dia), elevação de creatinina sérica, hematúria glomerular, além de edema e hipertensão arterial nos 2 casos. O complemento sérico apresentou sempre valores dentro da normalidade.

A microscopia óptica demonstrou aumento de volume glomerular, com hipercelularidade e lobulação em ambos os casos, sendo que um paciente apresentava áreas de mesangiólise e crescentes celulares focais em 40% dos glomérulos. Nos dois casos o interstício apresentava áreas de fibrose e atrofia tubular, além de acometimento vascular moderado, com espessamento de íntima.

A imunofluorescência foi negativa no primeiro caso, evidenciando no outro paciente positividade para IgG e C3 em capilar glomerular e mesângio.

A microscopia eletrônica no primeiro caso apresentou alterações típicas de glomerulopatia do transplante, com espessamento de membrana basal glomerular e alargamento de lâmina rara interna, sem depósitos. O outro paciente apresentava, além de reduplicação de lâmina rara, presença de depósitos eletrodensos subepiteliais.

O diagnóstico de glomerulopatia do transplante foi baseado no achado de reduplicação de lâmina rara, a microscopia eletrônica.

Perda de enxerto ocorreu em 1 caso, com presença de crescentes, por deterioração rápida de função renal. O outro paciente encontra-se em seguimento, com proteinúria em níveis nefróticos (6.5 g/dia) e creatinina sérica estável em 1.6 mg%.

OUTRAS LOMERULOPATIAS:

Algumas doenças glomerulares não puderam ser agrupadas, de forma que foram relatadas em separado.

1-A.M.J.S.- Paciente com diagnóstico de base de glomerulonefrite crescênstica. Foi submetida a transplante renal com doador vivo relacionado haploidêntico em novembro de 1987, tendo evoluído sem intercorrências até 1 ano e 4 meses pós

transplante, quando começou a apresentar hematúria glomerular (176.000 hemácias /ml), proteinúria de 0.76 g/l em amostra isolada e 1.1g/dia na urina de 24 horas, com creatinina sérica de 1.0mg% e complemento sérico normal. Não apresentava sintomas clínicos. Foi biopsiada na época, sendo encontrada proliferação e hiper celularidade mesangiais à microscopia óptica. A imunofluorescência e microscopia eletrônica não foram realizadas por falta de material.

Após 3 anos de seguimento, sempre com hematúria, passou a apresentar proteinúria progressiva, atingindo níveis de 4.8g/dia, com função renal preservada (creatinina sérica=0.9mg%), sendo indicada nova biopsia renal, que apresentou à microscopia óptica, além da hiper celularidade e lobulação glomerulares já observadas, espessamento de membrana basal glomerular. A imunofluorescência foi positiva para IgM e C3 granular ao longo de capilar glomerular e mesângio, e a microscopia eletrônica evidenciou depósitos eletrodensos subepiteliais, subendoteliais e intramembranosos, com diagnóstico provável de glomerulonefrite membrano proliferativa tipo III.

L.F.: Paciente com diagnóstico de insuficiência renal crônica terminal secundária a glomeruloesclerose focal e segmentar, foi transplantada em novembro de 1990 com doador vivo relacionado haploideótico. Evoluiu com hematúria glomerular e proteinúria de 1.82g/dia a partir do sexto mês pós transplante, com função renal discretamente alterada (creatinina sérica =

1.6mg%). Realizada biópsia renal, que evidenciou glomerulos com áreas de esclerose focal e segmentar. A imunofluorescência foi positiva para IgG, C3, C1q e IgA em membrana basal glomerular e mesângio. Microscopia eletrônica não evidenciou material adequado para análise. Nova biópsia foi repetida após 3 meses, sendo os achados histológicos os mesmos, estabelecendo-se o diagnóstico de nefropatia por IgA. A ausência de imunofluorescência na biópsia do rim nativo não nos permitiu estabelecer diagnóstico de recidiva ou de novo.

D.G.A.: Paciente com diagnóstico presuntivo de glomerulonefrite crônica, sem biópsia do rim nativo. Foi submetido a transplante renal com doador cadáver em abril de 1991, tendo apresentado no primeiro mês pós transplante quadro compatível com síndrome hemolítico-urêmica secundária a ciclosporina, com remissão completa do quadro após suspensão da droga. Aos seis meses de transplante começou a apresentar proteinúria progressiva, com manutenção de função renal, sendo indicada biópsia renal, que evidenciou hiperplasticidade e lobulação mesangiais, além de espessamento de membrana basal glomerular a microscopia óptica. A imunofluorescência foi positiva para IgG, C3 e C1q ao longo de capilar glomerular e mesângio. Não houve material adequado para microscopia eletrônica, não sendo assim confirmado o diagnóstico de glomerulonefrite membrano-proliferativa.

DISCUSSÃO

A biopsia do rim transplantado é um recurso de grande importância no seguimento de pacientes submetidos ao transplante renal. Este procedimento tornou-se mais importante após a introdução da ciclosporina como agente imunossupressor, uma vez que as características de nefrotoxicidade da droga podem mimetizar tanto episódios de rejeição aguda como disfunção tardia do enxerto.^{106,152}

A localização extraperitoneal do rim transplantado em fossa ilíaca torna fácil o acesso para o procedimento de biopsia apenas através da palpação, além de facilitar a hemostasia por compressão local pós biopsia. Apesar desta facilidade, alguns autores preconizam a realização do procedimento apenas por acesso cirúrgico ou guiado por ultrassom.^{85,104}

Material de biopsia adequado para análise, isto é, contendo camada cortical e/ou junção cortico medular varia na literatura entre 80 a 100%.^{17,101,106,126,152} Em nossa série obtivemos material adequado em 90.2% das biopsias realizadas (n=306).

Até meados da década de 80, a biopsia renal percutânea

do rim transplantado não era realizada de forma rotineira, pela possibilidade de ocorrência de complicações do procedimento, com sangramento, infecção e perda do enxerto. Vários autores, baseados nesta afirmação, avaliaram biopsias renais percutâneas de rins transplantados, tentando estabelecer e comparar riscos e benefício.^{85,86,152}

Entre as complicações de biopsia renal estão relacionadas a ocorrência de hematúria, variando de microscópica a maciça; dor local; hematoma perirrenal; anúria secundária a obstrução; laceração de sistema coletor; fístula arterio-venosa; pseudoaneurisma e abscesso perirrenal.^{85,85,86,101}

A hematúria microscópica em graus variados é descrita em 100% das biopsias de rins nativos e transplantados, podendo ser considerada como sequela natural do procedimento¹⁵². Das outras complicações de biopsia renal, a mais frequente é a hematúria macroscópica, descrita em 5 a 7% dos transplantes renais, geralmente evoluindo com resolução espontânea. Acidentes severos de biopsia, com repercussão sistêmica e levando a perda de paciente e/ou de enxerto são descritos com incidência inferior a 1%, semelhante ao observado em nossa série.

A biopsia renal do rim transplantado é indicada na presença de deficit de função renal, proteinúria de etiologia não esclarecida e anúria prolongada pós transplante.^{126,152}

A principal indicação de biopsia renal do enxerto consiste no diagnóstico diferencial entre rejeição aguda e outras causas de elevação aguda dos níveis séricos de creatinina, como

rejeição vascular, rejeição crônica, necrose tubular aguda e nefrotoxicidade pela ciclosporina, entre outras. Este diagnóstico diferencial torna-se importante à medida em que evita imunossupressão adicional em pacientes com diagnósticos diferentes de rejeição.

Matas⁸² sugeriu que em 40% dos pacientes transplantados a imunossupressão era reduzida ou mantida inalterada após a biopsia renal. Em nossa série, a biopsia percutânea do enxerto nos casos de deficit de função renal evitou imunossupressão adicional em 38% dos casos. (n=98). Além de facilitar a mudança da conduta terapêutica, a biopsia renal também propicia maior segurança na abordagem terapêutica de pacientes em que a hipótese clínica é confirmada.

A importância do sedimento urinário na indicação da biopsia renal é discutível. A presença de hematúria não tem valor na indicação na indicação do procedimento bem como no prognóstico da lesão renal. Por outro lado, a proteinúria tem sua importância bem estabelecida e definida, tendo sido objeto de análise por diversos autores.

Proteinúria maciça pós transplante renal é frequente no primeiro trimestre, evoluindo com remissão espontânea. Proteinúria persistente é descrita em 30% dos casos, apresentando correlação com lesão glomerular, mas não com a imunossupressão utilizada^{23, 24, 28, 132}. Esta proteinúria persistente em geral está associada a rejeição crônica ou glomerulonefrites, sendo uma das principais indicações de biopsia em enxertos com função renal

presevada.

Em nossa série, proteinúria ocorreu em 34% dos pacientes biopsiados. Alteração de sedimento urinário com função renal normal foi indicação de biopsia em 10% dos casos, sendo mais prevalente a partir do final do primeiro mês. Os achados histológicos neste grupo foram compatíveis com os da literatura, com predomínio de alterações glomerulares e de rejeição crônica.

Pela diversidade de apresentação histológica e pelas várias manifestações clínicas e indicações de biopsia renal, discutiremos os diversos diagnósticos histológicos observados em separado.

NECROSE TUBULAR AGUDA:

Necrose tubular aguda tem alta incidência pós transplante imediato, ocorrendo em cerca de 30 a 60% dos receptores de rim de cadáver e 10% dos receptores de rim de doador vivo ¹⁰. Em nossa série observamos NTA isolada incidindo em 29.3% dos pacientes biopsiados, sendo 74.3% em receptores de rim de cadáver e de 25.6% em receptores de doador vivo relacionado.

A maior incidência de NTA em transplante renal com doador cadáver parece estar relacionada ao maior tempo de isquemia fria e estocagem do órgão, com isquemia tecidual e necrose tubular aguda, bem, como às condições hemodinâmicas do doador. ^{10, 64, 153, 154}

Apesar de frequente, a necrose tubular aguda é uma complicação relativamente benigna do transplante, não alterando a sobrevida a longo prazo ^{19,259}. Alguns autores, entretanto, encontraram uma pior sobrevida de enxerto associada à presença de NTA ¹⁵⁹. Em nossa série, perda de enxerto no grupo com NTA ocorreu em 46.1% dos pacientes biopsiados (n=18), sendo 61% durante o primeiro ano de seguimento. Perda diretamente associada a NTA ocorreu em 22% (n=4), sendo 2 com necrose tubular aguda evoluindo com fibrose e 2 com óbito durante o período de NTA. As outras perdas, tanto precoces como tardias, associavam-se a componente de rejeição (n=7), óbito com rim funcionando (n=4), recidiva de doença (n=1), obstrução vascular (n=1), complicações pós biopsia (n=1). Portanto, em nossa série, Necrose Tubular Aguda não foi fator de pior prognóstico do enxerto, quando comparado ao grupo sem NTA.

O sedimento urinário não foi parâmetro indicativo de NTA, uma vez que presença de hematúria não glomerular ou leucocitúria neste grupo pode ser atribuída ao pós operatório imediato, com sangramento vesical por manipulação cirúrgica ou sondagem vesical prolongada. O único exame laboratorial que se correlacionou com o diagnóstico de NTA foi a dosagem sérica de creatinina, que se mostrou mais elevada na presença de NTA isolada quando comparado aos outros diagnósticos.

REJEIÇÃO AGUDA:

Rejeição aguda é considerada a causa mais frequente de disfunção do enxerto em qualquer fase do seguimento, sendo mais prevalente durante os três primeiros meses pós transplante. Em nossa série, observamos prevalência de rejeição aguda em 44.1% dos fragmentos avaliados, correspondente a 60.1% dos pacientes biopsiados. A diferença entre número de pacientes biopsiados e o número de biopsias com diagnóstico de rejeição aguda deve-se ao fato de alguns destes pacientes apresentarem necrose tubular aguda associada ao episódio de rejeição, sendo submetidos a mais de um procedimento de biopsia renal percutânea.

Em relação a associação entre rejeição aguda e grau de compatibilidade HLA, não observamos diferença significativa na incidência de rejeição aguda entre os receptores de rim proveniente de doador vivo e de doador cadáver, bem como entre doador vivo relacionado idêntico e haploidêntico.

A ocorrência de necrose tubular aguda é preconizada por alguns autores como fator de risco para desenvolvimento de rejeição aguda, uma vez que o epitélio tubular lesado favoreceria a exposição de antígenos de superfície e conseqüente reação inflamatória^{19,158}. A associação de necrose tubular aguda com rejeição aguda foi a responsável, em nossa série, pelo maior número de biopsias renais percutâneas em receptores de rim de cadáver ($p < 0.05$). A incidência de necrose tubular aguda foi maior entre os receptores de rim de cadáver.

O acometimento vascular na rejeição aguda é atribuído a presença de um fator humoral⁵⁴. Este componente vascular, que

pode ser encontrado tanto isolado como associado com infiltrado celular exuberante, é considerado sinal de mau prognóstico para enxerto, pela ocorrência de lesões isquêmicas associadas a obliteração de luz vascular^{410, 128B}. Pior sobrevida de paciente também é observada neste grupo, frequentemente associada a complicações infecciosas decorrentes do aumento da posologia das drogas imunossupressoras utilizadas.

Najarian avaliou a sobrevida de enxerto e paciente após 2 anos de seguimento, observando sobrevida significativamente menor ao final de 2 anos nos pacientes que apresentaram mais de um episódio de rejeição aguda pós transplante. Em nossa série observamos perda de enxerto em 36.5% dos pacientes que apresentaram rejeição celular, associadas a rejeição ou a complicações infecciosas decorrentes da imunossupressão adicional.

O pior prognóstico de enxerto associou-se ao achado histológico de acometimento vascular. Entre os pacientes cujo diagnóstico histológico foi de rejeição vascular aguda isolada, a perda de enxerto foi da ordem de 100%, estando associada a alterações isquêmicas de camada cortical secundárias a obliteração de luz vascular decorrentes do espessamento de camada íntima provocado pelo acometimento endotelial.

A hipótese diagnóstica de rejeição aguda é sugerida principalmente pelo quadro clínico, uma vez que a análise do sedimento urinário não apresenta alterações significativas. Alguns autores tentaram encontrar sinais indicativos de rejeição

aguda, através da observação de linfócitos em sedimento urinário e da análise da proteinúria. Steinhoff¹³⁷ observou um aumento de excreção de proteínas na urina precedendo os episódios de rejeição aguda, sendo mais acentuada quando da presença de acometimento vascular.

Em nossa série a quantificação da proteinúria, tanto em amostra isolada quanto em urina coletada em 24 horas, não diferiu de forma significativa entre os pacientes com diagnóstico de rejeição aguda, com ou sem acometimento vascular.

O aumento dos níveis séricos de creatinina constitui o principal indicador de biopsia renal percutânea nestes pacientes, porém somente os níveis de creatinina não sugerem diagnóstico diferencial entre rejeição aguda celular ou vascular, rejeição crônica ou necrose tubular aguda.

Entretanto, entre os grupos com rejeição aguda, observamos os menores níveis de creatinina sérica entre os pacientes portadores de rejeição celular aguda isolada. Aqueles em que a biopsia renal evidenciava acometimento vascular ou necrose tubular aguda associados, apresentavam os níveis séricos de creatinina mais elevados.

Assim, o diagnóstico de rejeição aguda continua dependente do quadro clínico, sendo confirmado por biopsia renal.

REJEIÇÃO CRÔNICA:

Rejeição crônica ocorre em média 6 meses após o transplante renal, e uma vez estabelecida, inevitavelmente progride para insuficiência renal crônica terminal¹⁴⁰. Estudos multicêntricos mostram sobrevida em 5 anos de 50%, apesar da sobrevida em 1 ano ser em torno de 80%. A incidência de rejeição crônica é descrita como ocorrendo em cerca de 17% dos enxertos. Em nossa série esta incidência foi de 8.6 % do total de transplantes renais ou 15.7% dos pacientes biopsiados (n=21).

A história clínica é de aparecimento insidioso de deterioração de função renal, sem alteração significativa de sedimento urinário⁴. Laboratorialmente isto pode ser demonstrado pelos níveis pouco elevados de creatinina sérica, hematúria microscópica não glomerular e proteinúria em amostra isolada de 1.33 g/l em nossa série.

O achado histológico predominante de atrofia tubular e fibrose intersticial, associado ao espessamento de parede vascular, apoiam a teoria isquêmica da patologia. As alterações glomerulares, com esclerose em graus variados, dificultam o diagnóstico diferencial com glomerulopatia do transplante e glomeruloesclerose focal e segmentar de novo ou recorrente. Nestas 3 patologias áreas de esclerose glomerular, focal e segmentar, com predomínio em polo vascular do glomérulo foram achados frequentes à microscopia óptica.

A imunofluorescência e a microscopia eletrônica, que auxiliariam no diagnóstico diferencial entre estas três patologias não foram realizadas em todos os fragmentos, podendo

haver diagnósticos superpostos, tornando a rejeição crônica diagnóstico de exclusão de alterações glomerulares tardias do transplante.

A menor sobrevida após o diagnóstico de rejeição crônica relaciona-se com a presença de maior acometimento glomerular e vascular, com perda de enxerto em menor tempo e maior frequência. Os enxertos que sobreviveram mais de 10 meses após o diagnóstico de rejeição crônica por biópsia renal, apresentavam acometimento intersticial semelhante aos demais, porém com menor grau de envolvimento glomerular e vascular.

ALTERAÇÕES GLOMERULARES:

Alterações glomerulares pós transplante renal tem sido descritas exaustivamente, porém o diagnóstico diferencial entre recidiva e doença glomerular de novo é dificultado por várias razões, sendo a principal em nosso meio o desconhecimento da patologia de base responsável pela Insuficiência Renal Crônica Terminal.

A ocorrência de doença glomerular pós transplante pode estar relacionada à persistência de fator nefritogênico responsável pela doença nos rins nativos⁸⁷, presença de alterações

glomerulares preexistentes no rim do doador¹⁴⁸, efeito de isquemia, hipertensão arterial¹⁴⁷, associação com reação imune decorrente de episódios de rejeição aguda⁴⁸, e mais recentemente associada à ciclosporina¹⁴⁹.

Excluindo-se os casos em que as alterações glomerulares são decorrentes de rejeição crônica, a suspeita clínica de acometimento glomerular baseia-se preferencialmente na ocorrência de proteinúria, podendo em muitos casos manifestar-se como síndrome nefrótica. Em nossa série, observamos níveis de proteinúria mais elevados no grupo de pacientes cujas biopsias evidenciaram acometimento glomerular.

O comprometimento da função renal nestes pacientes é frequentemente discreto ou ausente, confirmado em nossa série pelos menores níveis da creatinina sérica.

Além da suspeita clínica, com aparecimento de proteinúria e alteração discreta da função renal, o tempo de indicação de biopsia renal também sugere alterações glomerulares.

Mathew⁹⁶ sugeriu que as lesões glomerulares são de manifestação precoce. Proteinúria nos primeiros seis meses pós transplante estaria relacionada a recidiva de doença. Proteinúria de aparecimento tardio estaria relacionada a doença glomerular de novo. A ocorrência de proteinúria em tempo intermediário estaria relacionada a alterações isquêmicas ou a rejeição.

Em nosso grupo, observamos que proteinúria com função renal preservada foi indicação de biopsia preferencialmente após o sexto mês de seguimento. Nestes pacientes observamos predomínio

do diagnóstico de glomerulonefrite durante o primeiro ano, e a partir de então o de rejeição crônica.

A incidência de alterações glomerulares em relação a identidade HLA é um dado controverso, já que alguns autores encontram maior incidência de recidiva entre os pacientes receptores de rim com doador vivo relacionado HLA idêntico, fato que não foi observado por outros^{23,24}. Quanto a incidência de doença glomerular de novo, esta relação entre alterações glomerulares e grau de compatibilidade HLA também não é definido²³. Em nossa série não observamos diferença de incidência de alterações glomerulares entre receptores de rim de cadáver e de doador vivo e nem entre receptores de doador vivo relacionado HLA idêntico ou haploide-ntico. Entretanto, não podemos afirmar a incidência real de recidiva de doença, uma vez que a grande maioria dos pacientes apresentava diagnóstico de doença de base apenas baseado em suspeita clínica. Além disso, muitas biopsias renais dos rins nativos foram realizadas durante a fase terminal da doença e avaliadas apenas à microscopia óptica, comprometendo dessa forma, o diagnóstico de certeza.

As alterações histológicas glomerulares podem ser superpostas, uma vez que os mecanismos patogênicos, quer isquêmicos, secundários a hipertensão arterial, imunológicos ou tóxicos pela ciclosporina acometem endotélio vascular e de alças capilares, manifestando-se geralmente como áreas de esclerose focal e segmentar localizadas preferencialmente em polo vascular de glomérulo, além de espessamento de membrana basal de alças

capilares glomerulares. Dessa forma, a análise de fragmentos de biopsia apenas à microscopia óptica associada ao desconhecimento da patologia de base, não nos permitem estabelecer de maneira precisa o diagnóstico diferencial entre glomeruloesclerose focal e segmentar, rejeição crônica e nefrotoxicidade crônica pela ciclosporina.

Dessa forma, o conhecimento dos níveis sanguíneos de ciclosporina, bem como a presença de depósitos de Imunoglobulinas e de frações de complemento, observados a microscopia de imunofluorescência e a ocorrência de depósitos eletrodensos em membrana basal glomerular à microscopia eletrônica, podem auxiliar no diagnóstico diferencial na maioria dos casos de doença glomerular pós transplante.

GLOMERULONEFRITE MEMBRANO-PROLIFERATIVA:

A ocorrência real de glomerulonefrite Membrano Proliferativa pós transplante renal é bem definida para a GnMP tipo II (Doença de Depósitos Densos). A recorrência de depósitos no enxerto é da ordem de 88 a 100%, e a ocorrência de manifestação clínica com comprometimento da função do enxerto é de cerca de 25% dos casos. (Droz).

Entretanto, para a Glomerulonefrite Membrano Proliferativa tipo I estes dados não são tão bem definidos. A microscopia optica desta patologia pode ser confundida com a glomerulopatia do Transplante ou mesmo com a Rejeição Crônica, e o diagnóstico de Glomerulonefrite Membrano Proliferativa tipo I é confirmado apenas pela demonstração de depósitos eletrodensos subepiteliais ou intramembranosos à microscopia eletrônica. (curtis).

Os relatos de recidiva de GnMP I na literatura são raros, e neles não encontramos correlação entre níveis séricos de complemento e evolução da doença.

Em nossa série, entretanto, observamos que nos três casos de GnMP I pós transplante que cursavam com consumo de complemento, a perda do enxerto ocorreu em menos de um ano após o diagnóstico da doença no enxerto. Nestes casos observamos também proteinúria mais acentuados. O único paciente em nossa série com recidiva desta doença e níveis séricos de complemento dentro da normalidade apresentou função renal estável, sugerindo assim um pior prognóstico na GnMP I nos pacientes que se apresentavam com consumo de complemento. Salientamos também que este paciente era o único que utilizava Ciclosporina como agente imunossupressor. Entretanto, o real benefício da Ciclosporina neste caso de GnMP I não pode ser confirmado.

GLOMERULOESCLEROSE FOCAL E SEGMENTAR:

Glomeruloesclerose focal e segmentar é descrita como a

glomerulonefrite que mais frequentemente recidiva no enxerto, estando esta incidência associada a fatores de risco como paciente jovem, progressão para Insuficiência Renal Crônica em tempo inferior a 36 meses e presença de componente de proliferação mesangial na biopsia dos rins nativos.^{80,138.}

A ocorrência de glomeruloesclerose focal e segmentar pós transplante varia na literatura entre 8 e 82%.^{137.} A GESF de novo, entretanto, é de difícil diferenciação com outras patologias que cursam com áreas de esclerose glomerular, como glomerulopatia do transplante, rejeição crônica e nefrotoxicidade crônica pela ciclosporina^{82.}

Em nossa série recidiva de glomeruloesclerose focal e segmentar ocorreu em apenas 2 pacientes biopsiados. Nos outros seis pacientes que apresentavam diagnóstico histológico de GESF, a patologia de base foi diagnosticada como Glomerulonefrite Crônica baseada na história clínica em 5 casos e de GN Membrano Proliferativa por biopsia em 1 caso.

A apresentação clínica em todos os casos foi de proteinúria em níveis nefróticos e de aparecimento precoce (menor que 1 ano em 7 pacientes). Não observamos relação entre tempo de aparecimento de proteinúria e sobrevida de enxerto.

Em 3 casos o diagnóstico de certeza de glomeruloesclerose focal e segmentar não foi confirmado, já que não obtivemos material para Imunofluorescência e microscopia eletrônica, restando a dúvida entre GESF e rejeição crônica.

Não observamos diferença no grau de proteinúria nem na

evolução clínica entre os pacientes que utilizavam ou não ciclosporina como imunossupressão, compatível com os dados de literatura.

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA:

Glomerulonefrite Membranosa é rara na literatura tanto como recidiva como de novo, sendo da ordem de 2 a 7%.⁶⁰

Em nossa série observamos apenas 2 casos de Gn Membranosa de novo, que evoluíram com perda do enxerto por volta do décimo sexto mês de seguimento. Os dois pacientes apresentavam Síndrome Nefrótica, sendo que um deles apresentou deterioração de função renal por rejeição aguda superposta.

Neste grupo também não observamos ação da ciclosporina na redução dos níveis de proteinúria. Entretanto, nossos dados são em número muito reduzido, para especulações a respeito.

CONCLUSÕES

1- A biopsia renal percutânea do rim transplantado é um procedimento importante no seguimento, uma vez que a avaliação

histológica permite diagnóstico diferencial entre rejeição e outras causas de disfunção do enxerto, evitando assim o emprego de imunossupressão adicional.

2- Na nossa série, a biopsia renal percutânea foi realizada mais frequentemente em receptores de rim de doador cadáver, onde a disfunção renal prolongada, provocada por necrose tubular aguda pode mascarar a ocorrência de episódios de rejeição aguda associada.

3- Os maiores valores de creatinina sérica no pós transplante imediato foram observados nos grupos cujos diagnósticos anátomo-patológicos foram de necrose tubular aguda ou de necrose cortical.

4- Proteinúria em níveis nefróticos, com aparecimento após o sexto mês de seguimento do transplante renal, e na presença de função renal estável, apresentou associação com doença glomerular do enxerto, recidivante ou de novo.

5- Proteinúria em níveis não nefróticos, de aparecimento tardio e com disfunção renal leve, frequentemente apresentava-se associada a rejeição crônica.

6- A análise de fragmentos de biopsia renal do

transplante, apenas à microscopia óptica, não nos permite estabelecer diagnóstico diferencial entre rejeição crônica, nefrotoxicidade crônica pela ciclosporina, glomerulopatia do transplante e glomeruloesclerose focal e segmentar, uma vez que a lesão histológica é semelhante nos quatro grupos.

7- Necrose tubular aguda isolada não alterou a sobrevida nem de enxerto e nem de paciente em nossa série.

8- Perda de enxerto foi observada com maior frequência em pacientes que apresentavam à biópsia renal presença de rejeição celular aguda com acometimento vascular associado.

9- Rejeição vascular aguda isolada, bem como a ocorrência de necrose cortical são indicadores de mau prognóstico para o enxerto a curto prazo.

10- Entre as doenças glomerulares, aquelas que cursavam com proteinúria em níveis nefróticos e de aparecimento precoce no pós transplante, cursaram com pior sobrevida do enxerto

11- Dentre as glomerulonefrites membrano-proliferativas, de novo ou recidivantes, observamos pior prognóstico para o enxerto naquelas que cursavam com consumo de

complemento total ou de suas frações.

12- Grau de compatibilidade HLA e tipo de doador (vivo ou cadaver), não apresentou relação com maior incidência de glomerulonefrites em nossa série.

BIBLIOGRAFIA

- 1- ABBAS, A.K.; CORSON, J.M.; CARPENTER, C.B.; STROM, T.B.; MERIL, J.P.; DAMMIN, G.J. - Immunologic enhancement of rat renal allografts. Immunopathologic lesions and rejection in long surviving passively enhanced grafts. Am. J. Pathol 1975;79(2):255.
- 2- ABBUD-FILHO, M.; RAMALHO, H.J.; BARBERATO, J.B.: Inhibition of chronic kidney allograft rejection by cyclosporine. Transp. Proc. 1989;21:1660.
- 3- ABOUNA, G.M.; KOGURE, H.; PORTER, K.A.: JAMA, 1973;226:631.
- 4- ANDERSSON, N.D.; WYLLIE, R.G.; SHAKER, I.J.: Pathogenesis of vascular injury in rejecting rat renal allografts. Johns Hopkins Med. J. 1977;141:135.
- 5- ANDRES, C.A.; ACCINNU, L.; HSU, K.C.; PENN, I.; PORTER, K.A.; RENDALL, J.M.; SEEGAL, B.C.; STARLZ, T.E.: Human renal transplants III: Immunopathologic studies. Lab. Invest. 1970;22: 588.
- 6- ARRUDA, J.A.L.; JONASSON, O.; GUTIERREZ, L.F.; PILLAY, V.K.G.: Renal vein thrombosis in kidney allografts. Lancet 1973;2:585
- 7- BACHMAN, U.; BIAVA, C.; AMEND, W.: The clinical course of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura following renal

transplantation. *Transplantation* 1986;42:511.

8- BANFI, G.; IMBASCATI, E.; TARANTINO, A.; PONTICELLI, C. - Prognostic value of renal biopsy in acute rejection of kidney transplantation. *Nephron* 1981;28(5):222.

9- BANFI, G.; COLTURI, C.; MONTAGNINO, G.; PONTICELLI, C. - The recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in kidney transplant patients treated with cyclosporine. *Transplantation* 1990;50(4): 594.

10- BARRY, J. M.; NORMAN, D.; FUCHS, E. F.; FISHER, S.; BENNETT, W. M. : Influence of acute tubular necrosis on first cadaver kidney transplant function. *J. Urol* 1984;132:234.

11- BEAR, R. A.; APRILE, M.; SWEET, J.; COLE, E. H. - Proteinuria in renal transplant recipients: Incidence, cause and prognostic importance. *Transpl. Proc.* 1988;20 (6):1235-6.

12- BERGER, B. E.; VINCENTI, F.; BIAVA, C.; AMEND, W. J. J.; FEDUSKA, N.; SALVATIERRA, O. Jr. - De novo and recurrent membranous glomerulopathy following kidney transplantation. *Transplantation* 1983;35(4): 315.

13- BERGSTRAND, A.; BOHMAN, S. O.; FARNSWORTH, A. : Renal histopathology in kidney transplant recipients immunosuppressed with cyclosporine A: results of an international workshop. *Clin Nephrol* 1985;24:

107.

14- BILLIS,A.- Rejeição em transplante renal: Mecanismos patogênicos e morfologia das lesões. Rev. F.C.M/UNICAMP 1992;3(1):27.

15- BISHOP,G.A.; HALL,B.M.; DUGGIN,G.G.; HOWATH,J.S.; SHEIL,A.G.R.; TILLER,D.J.: Immunopathology of renal allograft rejection analysed with monoclonal antibodies to monoclonal cell markers. Kidney Int 1986; 29:708.

16- BISHOP,G.A.; WAUGH,J.A.; LANDERS,D.V.; KRENSKY,A.M.; HALL,B.M.: Microvascular destruction in renal transplant rejection. Transplantation 1989;48(3):408.

17- BRAUN,W.E.- Long-term complications of renal transplantation. Kidney Int 1990, 37 :1363.

18- BROPHY,D.;NAJARIAN,J.S.;KJELLSTRAND,C.M.-Acute tubular necrosis after renal transplantation. Transplantation 1980;29(3):245.

19- BUSELMEIER,T.J.; SCHAUER,R.M.; MAUER,S.M.-A simplified method of percutaneous allograft biopsy. Nephron 1976:16;318.

20- BURDICK,J.F.; BESCHORNER,W.E.; SMITH,W.J.; McGRAW,D.; BENDER,W.; WILLIAMS,G.M.; SOLEZ,K.: Lymphocytes in early renal allograft

biopsies. Transplant. Proc. 1985; 17: 562.

21- BUSCH, G. J. ; GALVENEK, E. G. ; REYNOLDS JR., E. S. - Human renal allografts: Analysis of lesions in long term survivors. Hum. Pathol. 1971; 2: 253.

22- CALNE, R. Y. ; WHITE, D. J. G. ; THIRU, S. ; EVANS, D. B. ; McMASTER, P. ; DUNN, D. C. ; CRADDOCK, G. N. ; PENTLOW, B. D. ; ROLLES, K. : Cyclosporin in receiving renal allografts from cadaver donors. Lancet 1978; 2: 1323.

23- CAMERON, J. S. - Glomerulonephritis in renal transplants. Transplantation 1982; 34 (5): 237.

24- CAMPISTOL, J. M. ; ALMIRALL, J. ; OPPENHEIMER, F. ; RICART, M. J. : Glomerular disease after kidney transplantation. Transp. Proc. 1990; 22(5): 2275.

25- CARREL, A. : The ultimate result of double nephrectomy and reimplantation of the kidney. J. Exp. Med. 1911; 14: 124.

26- CHEIGH, J. S. ; STENZEL, K. H. ; SUSIN, M. ; RUBIN, A. L. ; RIGGIO, R. R. ; WHITSELL, J. C. - Kidney transplant nephrotic syndrome. Am. J. Med. 1974; 57: 730.

27- CHEIGH, J. S.; MOURADIAN, J.; SOLIMAN, M.: Focal segmental glomerulosclerosis in renal transplants. *Am.J.Kidney Dis.* 1990; 2:449.

28- CHEIGH, J. S.; MOURADIAN, J.; SUSIN, M.; STUBENBORD, W. T.; TAPIA, L.; RIGGIOR, R.; STENZEL, K. H.; RUBIN, A. L.-Kidney transplant nephrotic syndrome: relationship between allograft histopathology and natural course. *Kidney Int* 1980; 18 :358.

29- CHO, S. I.; ZALNERAITIS, B. P.; FRANKLIN, C.; BRADLEY, J. W.: The influence of acute tubular necrosis on kidney transplant survival. *Transplant Proc.*1985;17:16.

30- COHEN, D. J.; LOERTSCHER, R.; RUBIN, M. F.; TILNEY, N. L.; CARPENTER, C. B.; STROM, T. B.: Cyclosporine: a new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann.Intern.Med.*1984;101:1984.

31- COSYNS, J. P.; PIRSON, Y.; ALEXANDRE, G. P. J.-Recurrence of de novo graft membranous glomerulonephritis. *Nephron* 1981; 29(3-4) : 142.

32- COSYNS, J. P.; PIRSON, Y.; SQUIFFLET, J. P.; ALEXANDRE, G. P. J.; HARRINGTON, J. T.-De novo membranous nephropathy in human renal allografts: report of nine patients. *Kidney Int* 1982; 22(2): 177.

33- CURTIS, J.J.; WYATT, R.J.; BHATHENA, D.; LUCAS, B.A.; HOLLAND, N.H.; LUKE, R.G.- Renal Transplantation for patients with type I and type II membranoproliferative glomerulonephritis. Serial complement and nephritic factor measurements and the problem of recurrence of disease. Am J. Med 1979; 66() : 216-25.

34- CURTIS, J.J.; LUKE, R.G.; DUBOVSKY, E.; DIETHELM, A.G.; WELCHEL, J.D.; JONES, P.: Cyclosporin A in therapeutic doses increases renal allograft vascular resistance. Lancet 1986; 2: 477-9.

35- DANTAL, J.; TESTA, A.; BIGOT, E.; CHARPENTIER, B.: Effect of protein immunoadsorption on proteinuria secondary to idiopathic nephrotic syndrome recurrence after renal transplant. In Abstracts of XIV International Congress of the Transplantation Society

36- DROZ, D.; NABARRA, B.; NOEL, L.H.; LEIBOWITZ, J.; CROSNIER, J.- Recurrence of dense deposits in transplanted kidneys: I. Sequential survey of the lesions. Kidney Int 1979; 15(4): 386.

37- DUIJVESTIJN, A.M.; VAN BREDA VRIESMAN, P.C. - Chronic renal allograft rejection- Selective involvement of the glomerular endothelium in humoral immune reactivity and intravascular coagulation. Transplantation 1991; 52 (2): 195.

38- DUNNILL, M.S. - Histopathology of rejection in renal transplantation. In *Kidney Transplantation. Principles and practice.* Peter Morris, Saunders, 1988.

39- ENDE, N.; PIERCE, J.C.; WESTERVELT, F. Jr.; BARRY, A.M. - Retrospective correlation of clinical and histologic findings of 189 exchanged kidneys. *Kidney Int* 1979;15:559.

40- FARNSWORTH, A.; HALL, B.M.; NG, A.B.P.: Renal biopsy morphology in renal transplantation. *Am J. Surg. Pathol.* 1984;8:243.

41- FEEHALLY, J.; BENNETT, S.E.; HARRIS, K.P.G.; WALLS, J.: Is chronic renal transplant rejection a non-immunological phenomenon? *Lancet* 1986;2:486.

42- GALLISHOFF, M.L.; LIPKOWITZ, G.S.; GERMAIN, M.J.; HONG, J.H.; BUTT, K.M.H.: The fate of paired kidneys: recipient immunologic risk factors profoundly influence immediate posttransplant renal function. *Transplant. Proc.* 1991;23:1325.

43- GILKS, W.R.; GORE, S.M.; BRADLEY, B.A. - Renal transplant rejection. *Transplantation* 1990, 50(1):141-6.

44- GLASSOCK, R.J.; FELDMAN, D.; REYNOLDS, E.S.; DAMMIN, G.J.; MERRIL, J.

P.: Human renal isografts: a clinical and pathologic analysis. *Medicine* 1968;47:411.

45- GOLDEN, J.; STONE, R.; GOLDBERGER, L.: Immune related renal vein thrombosis in a renal allograft. *Ann.Int.Med.* 1976;85:612.

46- GUTTMANN, R.D.; LINDQUIST, R.R.; PARKER, R.M.; CARPENTER, C.B.; MERRIL, J.P.: Renal transplantation in the inbred rat. I. Morphologic, immunologic and functional alterations during acute rejection. *Transplantation* 1967;5:668.

47- HALL, B.M.; BISHOP, G.A.; DUGGIN, G.G.; HORVATH, J.S.; PHILIPS, J.; TILLER, D.J.: Increased expression of HLA-DR antigens on tubular cells in renal transplants: relevance to the rejection response. *Lancet* 1984;2:247.

48- HALL, B.M.; TILLER, D.J.; HORVATH, J.S.: Treatment of renal transplant rejection: cyclosporine A versus conventional treatment with azathioprine, prednisone and antithymocyte immunoglobulin in primary cadaver transplantation. *Med J.Aust.* 1985;1452:179.

49- HAMBURGER, J.; CROSNIER, J.; NOEL, L.H.-Recurrent glomerulonephritis after renal transplantation. *Ann.Rev.Med.* 1978;29 :67.

50- HAMILTON, D. -Kidney Transplantation: A history. In *Kidney Transplantation. Principles and Practice.* Peter Morris, Saunders,

1988.

51- HAMILTON,D.;CALNE,R.;EVANS,D.: Haemolytic uraemic syndrome and cyclosporine A. Lancet 1982;2:151.

52- HARLAN,W.R.Jr.;HOLDEN,K.R.;WILLIAMS,G.M.;HUME,D.M.: Proteinuria and nephrotic syndrome associated with chronic rejection of kidney transplants.N.Engl.J.Med.1967;277:769.

53- HÄYRY,P.; SOOTS,A.; VON WILLEBRAND,E.; WICKTONWICS,K.: Composition, subclass distribution and preliminary analysis on the functions of host inflammatory cells infiltrating renal allografts during rejection. Transp. Proc. 1979;2:785.

54- HÄYRY,P.; VON WILLEBRAND,E.; ANDERSSON,L.C.: Expression of HLA ABC and DR locus antigens on human kidneys endothelial, tubular and glomerular cells Scand J.Immunol. 1980;11:303.

55- HOROWITZ M.D.;RUSSEL,E.; ABITBOL,C.; KYRIAKIDES,G.; MILLER,J.- Massive hematuria following percutaneous biopsy of renal allograft. Arch.Surg. 1984; 119:1430.

56- HOYER,J.R.;LEOPOLDO,R.;VERNIER,R.L.;SIMMONS,R.L.;NAJARIAN,J.S.;MICHAEL,A.F.: Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. Lancet 1972;2:343.

- 57- HSU, H. C.; SUZUKI, Y.; CHURB, J.; GRISHMAN, E.-Ultrastructure of transplant glomerulopathy. *Histopathology* 1980;4:453.
- 58- INGULLI, E.; TEJANI, A.: Incidence, treatment, an outcome of recurrent focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation in 42 allografts in children- a single-center experience. *Transplantation* 1991;51:401.
- 59- ISONIEMI, H. M.; KROGERUS, L.; VON WILLEBRAND, E.; TASKINEN, E.; HAYRY, P.- Histopathological findings in well-functioning, long-term renal allografts. *Kidney Int* 1992;41:155.
- 60- ISKANDAR, S. S.; JENNETTE, J. C.-Recurrence of membranous glomerulopathy in an allograft. Case report and review of literature. *Nephron* 1981;29(5-6): 270.
- 61- JABOULAY, M.: Greffe de reins au pli du coude par soudures arterielles et veineuses. *Lyon Med* 1906;575:107.
- 62- JONES, D. B.: Ultrastructure of human acute renal failure. *Lab. Invest.* 1982;46:254.
- 63- KISSEMEYER-NIELSEN, F.; OLSEN, B.; PETERSON, V. P.; FJELDBORG, O.: Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet* 1966;2: 662.

64- KJELLSTRAND, C. M.; CASALL, R. E.; SIMMONS, R. L.; SHIDEMAN, J. R.;
BUSELMEIER, T. J.; NAJARIAN, J. S.: Etiology and prognosis in acute
post-transplant renal failure. Am. J. Med. 1976; 61: 190.

65- KLINE, T. S.; CRAIGHEAD, J. E.: Renal homotransplantation: the ci-
tology of the urinary sediment. Am. J. Clin. Pathol. 1967; 47: 802.

66- KLINTMALM, G.; BERGSTRAND, A.; RINGDEN, O.; WASSERMAN, J.; COLLSTE,
H.; LUNDBREN, G.; WILCZEK, H.; GROTH, C. G. - Graft biopsy for the diffe-
rentiation between nephrotoxicity and rejection in cyclosporin-A
treated renal transplant recipients. Transp. Proc. 1983; 15: 493.

67- KLINTMALM, G.; BOHMAN, S. O.; SUNDELIN, B.; WILCZEK, H.: Inters-
titial fibrosis in renal allografts after 12 to 46 months of
cyclosporine treatment: Beneficial effects of low doses in early
post-transplantation period. Lancet 1984; 2: 950.

68- KNIGHT, R. J.; KERMAN, R. H.; WELSH, M.; GOLDEN, D.; SCHOENBERG, L.; VAN
BUREN, C. T.; LEWIS, R. M.; KAHAN, B. D. - Chronic rejection in primary
renal allograft recipients under cyclosporine-prednisone
immunossuppressive therapy. Transplantation 1991; 51 (2): 355.

69- KOHLER, T. R.; TILNEY, N. L.: Microangiopathic hemolytic anemia
associated with hyperacute rejection of a kidney allograft.
Transp. Proc. 1982; 14: 444.

- 70- KOKA, P.; CHIA, D.; TERASAKI, P.; CHAN, H.; CHIA, J.; OZAWA, M.; LIN, E.: IgA anti HLA class I antibodies and successful kidney transplants. In Abstracts of XIV International Congress of the Transplantation Society.
- 71- KUSS, R.; TEENTURIER, J.; MILLIEZ, P.: Quelques essais de greffes de rein chez l'homme. Mem. Acad. Chir. 1951; 77: 755.
- 72- LAUPACIS, A.: Complications of cyclosporine therapy: comparison to azathioprine. Transp. Proc. 1983; 15: 2748.
- 73- LEE, H. M.; MADGE, G. E.; MENDEZ-PICON, G.; CHATRRERJEE, S. N.: Surgical complications in renal transplant recipients. Surg. Clin. North. Am. 1978; 58: 285.
- 74- LEIBOWITZ, J.; HALBWACHS, L.; WATTEL, S.; GAILLARD, M. H.; DROZ, D.: Recurrence of dense deposits in transplanted kidneys: II. Serum complement and nephritic factor profiles. Kidney Int. 1979; 15(4): 396.
- 75- LEITHNER, G.; SINZINGER, H.; POHANKA, E.; SCHWARZ, M.; KRETSCHMER, G.; SYRE, C.: Occurrence of hemolytic uremic syndrome under cyclosporin treatment. Accident or possible side-effect mediated by a lack of prostacyclin-stimulating plasma factor. Transp. Proc. 1983; 15: 2787.
- 76- LEUMANN, E. P.; BRINER, J.; DONCKERWOLCKE, R. A. M.; KUIJTEN, R.;

LARGIADER, F.—Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in the transplanted kidney. *Nephron* 1980, 25:65.

77- LINDQUIST, R. R.; GUTMANN, R. D.; MERRILL, J. P.; DAMMIN, G. J.—Human renal allografts—Interpretation of morphologic and immunohistochemical observations. *Lab Invest*, 1968; 53 (5):851.

78- MAC DONALD, A. S.; BELITSKY, P.; BITTER-SUERMAN, H.; COHEN, A. D.; CROCKER, J.; MACSWEEN, M.: Long term follow-up of cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transp. Proc.* 1988; 20:1239.

79- MAGIL, A.; RUBIN, J.; LADEWIG, L.; JOHNSON, M.; GOLDSTEIN, M. B.; BEAR, R. A.—Renal biopsy in acute allograft rejection. Significance of moderate vascular lesions in long-term graft survival. *Nephron* 1980, 26: 180.

80- MAIZEL, S. E.; SIBLEY, R. K.; HORSTMAN, J. P.; KJELLSTRAND, C. M.; SIMMONS, R. L.—Incidence and significance of recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal allograft recipients. *Transplantation* 1981; 32(6): 512.

81- MANCILLA-JIMENEZ, R.; KATZENSTEIN, A. L. A.; HERITIER, F.; ANDERSON, C. B.; Antitubular basement membrane antibodies in renal allograft rejection. *Transplantation* 1977; 24(1):39.

82- MARYNIAK, R. K.; FIRST, M. R.; WEISS, M. A.—Transplant glomerulopathy

Evolution of morphologically distinct changes. *Kidney Int* 1985; 27:799-806.

83- MATAS, A. J.; SIMMONS, R. L.; KJELLSTRAND, C. M.; NAJARIAN, J. S. - Factors mimicking rejection in renal allograft recipients. *Ann Surg* 1977; 186 (1): 51-9.

84- MATAS, A. J.; TELLIS, V. A.; SABLAY, L.; QUINN, T.; SOBERMAN, R.; VEITH, F. J. - The value of needle renal allograft biopsy III - A prospective study. *Surgery* 1985; 98 (5): 922.

85- MATAS, A. J.; SIBLEY, R.; MAUER, M.; SUTHERLAND, D. E. R.; SIMMONS, R. L.; NAJARIAN, J. S. - The value of needle renal allograft biopsy. I - A retrospective study of biopsies performed during putative rejection episodes. *Ann Surg.* 1983; 197(2): 226.

86- MATHEW, T. H.; MATHEWS, D. C.; HOBBS, J. B.; KINCAID-SMITH, P. - Glomerular lesions after renal transplantation. *Am. J. Med* 1975; 59: 177.

87- MATHEW, T. H.: Recurrence of disease following renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 1988; 12: 85.

88- MCLEISH, K. R.; GDHARA, A. F.; SHAPIRO, R. S. - Massive post transplant proteinuria with minimal histological changes. *Transplantation* 1980; 29 (5): 392.

- 89- MCPHAUL, J.; THOMPSON, A.; LORDEN, R.: Evidence suggesting persistence of nephritogenic immunopathologic mechanisms in patients receiving renal allograft. *J. Clin. Invest.* 1973; 52: 1059.
- 90- MERION, R.M.; CALNE, R.Y.: Allograft vein thrombosis. *Transp. Proc.* 1985; 17: 1746.
- 91- MERRIL, J.P.; MURRAY, J.E.; HARRISON, J.H.; GUILD, W.R.: Successful homotransplantation of the human between identical twins. *JAMA* 1956; 160: 277.
- 92- MICHON, L.; HAMBURGER, J.; DECONOMOS, N.; DELINOTTE, P.; RICHEL, G.; VAYSSE, J.; ANTOINE, B.: Une tentative de transplantation rénale chez l'homme: aspects médicaux et biologiques. *Presse Med* 1953; 61: 1419.
- 93- MIHATSCH, M.J.; THIEL, G.; OLIVIERI, V.; ZOLLINGER, H.: Morphological findings in kidney transplants after treatment with cyclosporine. *Transp. Proc.* 1983; 15(suppl 1): 2821.
- 94- MODENA, F.M.; HOSTETTER, T.H.; SALAHUDEEN, A.K.; NAJARIAN, J.S.; MATAS, A.J.; ROSENBERG, M.E. - Progression of kidney disease in chronic renal transplant rejection. *Transplantation* 1991; 52 (2): 239.
- 95- MONTAGNINO, B.; COLTURI, C.; BANFI, G. - Membranous nephropathy in

cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1989;47 (4):725.

96- MOROZUMI,K.;SUGANUMA,T.;YOSHIDA,A.;KOBAYASHI,M.-Studies of post transplant glomerulonephritis in patients immunosuppressed with cyclosporine A. *Transpl.Proc.*1987;19 (5):3707.

97- MOROZUMI,K.; GUDAT,F.; THIEL,G.;MIHATSCH,M.J.: Studies on morphological outcome of cyclosporine associated arteriopathy (CAA) after discontinuation of cyclosporine (CSA) in renal allografts. In Abstracts of XIV International Congress of the Transplantation Society.

98- MORRIS,P.J.: Cyclosporine. In *Kidney Transplantation.Principles and Practice.*Saunders,1988.

99- MORZYCKA,M.;CROKER,B.P.;SEIGLER,H.F.;TISHER,C.G.- Evaluation of recurrent glomerulonephritis in kidney allografts. *Am.J.Med.* 1982; 72:588.

100- MOWRY,J.;MARIK,J.;COHEN,A.;ROSENTHAL,T.;ETTENGER,R.: Treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) with plasma exchange (PE) and high dose CSA. In Abstracts of XIV International Congress of the Transplantation Society.

101- MURPHY,G.P.- Percutaneous needle biopsy of human

allotransplant. J.Urol 1972;107:193.

102- MURRAY, J.E.; MERRIL, J.P.; DAMMIN, G.J.; DEALY, J.B.; WALTER, C.W.; BROOKE, M.S.; WILSON, R.E.: Study on transplantation immunity after total body irradiation. Clinical and experimental investigation. Surgery 1960;48:272.

103-MYERS, B.D.-Cyclosporine nephrotoxicity. Kidney Int 1986;30:964.

104- MYERS, B.D.; ROSS, J.C.; LUETSCHER, J.A.; PERLROTH, M.G.: Cyclosporine-associated chronic nephropathy. N.Eng.J.Med.1984; 311:699.

105- MYERS, B.D.; SIBLEY, R.; NEWTON, L.; TOMLANDOVICH, S.J.; BOSHKOS, C.; PERLROTH, M.G.-The long term course of cyclosporine associated chronic nephropathy. Kidney Int 1988; 33: 590.

106- NAHAS, W.C.; MAZZUCHI, E.; DI LORENZI, R.; CAMPAGNARI, J.C.; SALDANHA, L.B.; IANHEZ, L.E.; SABAGA, E.; ARAP, S.-Biopsia percutânea de rim transplantado: avaliação de 257 procedimentos. J.Bras.Urol. 1991.

107- NAGAR, D.; WATHEN, R.L.- An improved method for renal allograft biopsy. Kidney Int 1979;16:519.

- 108- NEILD, G.H.; REUBEN, R.; CAMERON, J.S.: Glomerular thrombi in renal allografts associated with cyclosporine treatment. *J.Clin.Pathol.* 1985;38:243.
- 109- OLSEN, S.; BURDICK, J.F.; KEOWN, P.A.; WALLACE, A.C.; RACUSEN, L.C.; SOLEZ, K.-Primary acute renal failure ("acute tubular necrosis) in the transplanted kidney: morphology and pathogenesis. *Medicine* 1989; 68 (3):173.
- 110- ONITSUKA, S.; YAMAGUCHI, Y.; TOMA, H.; YASISAWA, T.; TAKAHASHI, K.; OTA, K.-Glomerular rejection in kidney allografts under cyclosporin. *Transp. Proc.* 1989;21(1):1680.
- 111- PALESTINE, A.G.; AUSTIN, H.A.; BALOW, J.E.; ANTONOVYCH, T.T.; PREUSS, H.G.; NUSSENBLAT, R.B: Renal histopathologic alterations in patients treated with cyclosporine for uveitis. *N.Engl.J.Med.* 1986;314:1293.
- 112- PALLESCHI, J.; NOVICK, A.C.; BRAUN, W.E.; MAGNUSSON, M.O.: Vascular complications of renal transplantation. *Urology* 1980; 43: 186.
- 113- PESTANA, J.D.M.; RAMOS, O.L.; AJZEN, H.: Guia clínico para o transplante renal. *J.Bras.Nefrol.* 1992;14(2):66.
- 114- PILLAY, V.K.G.; KURTZMAN, N.A.- Percutaneous biopsy of

transplanted kidney. J.A.M.A. 1973;226: 1561.

115- PINTO, J.; LACERDA, G.; CAMERON, J. S.; TURNER, D. R.; BEWICK, M.; OGG, C. S.-Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allografts. Transplantation 1981; 32(2): 83.

116- PORTER, A.; DOSSETOR, J. B.; MARCHIORO, T. L.; PEART, W. S.; RENDALL, J. M.; STARZL, T. E.; TERASAKI, P. I.-Human renal transplants. I- Glomerular changes. Lab. Invest. 1967;16(1):153.

117- POSBORG, V.; PETERSEN, T.; OLSEN, T. S.; KISSMEYER-NIELSEN, F.; SOLLING, K.-Late failure of human renal transplants. An analysis of transplant disease and graft failure among 125 recipients surviving for one to eight years. Medicine 1975;54(1):45.

118- RASSOUL, Z.; AL-KHADER, A. A.; AL-SULAIMAN, M.; CODE, J. M. D. P.; Recurrent allograft antiglomerular basement membrane glomerulonephritis in a patient with Alport's syndrome. Am. J. Nephrol 1990;59: 206.

119- REITAMO, S.; KONTINEN, Y. T.; RANKI, A.; HAYRY, P.-The relation of different inflammatory cell types to the various parenchymal components of rejecting kidney allografts. Histopathology 1980;4:517.

120- RIGOTTI, P.; FLECHNER, S. M.; VAN BUREN, C. T.; PAYNE, W. T.; KAHAN, B. D.: Increased incidence of renal allograft thrombosis

under cyclosporine immunosuppression. *Int.Surg.*1986;71:38.

121- RIJKSEN, J.F.W.B.; KROOLEN, M.I.; WALASZUWSKI, J.E.; TERPSTRA, J.L.; VINK, M.: Vascular complications in 400 consecutive renal allotransplants. *J.Cardiovasc.Surg.*1982;23:91.

122- ROSEMBERG, H.G.; MARTINEZ, P.S.; VACCAREZZA, A.S.; MARTINEZ, L.V.: Morphological findings in 70 kidneys of living donors for renal transplant. *Path.Res.Pract.* 1990;186:619.

123- ROSEMBLUM, N.D.; HARMON, W.E.; LEVEY, R.H.: Treatment of chronic renal allograft rejection with cyclosporine and prednisone. *Transplantation* 1988;45:232.

124- ROWE, P.A.; FOSTER, M.C.; RICHARDSON, R.E.; MORGAN, A.C.; BURDEN, R. P.: Chronic renal allograft rejection and cyclosporine. *Transplant Proc.* 1988;20(suppl 6):7.

125- RUBIN, R.J.; PINN, V.W.; BARNES, B.A.; HARRINGTON, J.T.-Recurrent idiopathic membranous glomerulonephritis. *Transplantation* 19,

126- SAITOVITCH, D.; PESTANA, J.D.M.; PACHECO E SILVA F.A.; AJZEN, H.- Biopsia percutânea em rim transplantado: indicações, complicações e análise prospectiva de sua influência sobre a evolução do enxerto e do paciente. *J. Bras. Nefrol* 1991,13(1):12

- 127- SALDANHA, L. B. ; IANHEZ, L. E. ; NASCIMENTO, C. A. ; PAULA, F. J. ; SABBAGA, E. : Vasculopatia aguda do transplante renal. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo 1985; 40: 76.
- 128- SALOMON, D. R. ; STROM, T. B. - Diagnosis and treatment of rejection. In Renal Transplantation, Garovoy & Guttman, Churchill Livingstone, 1986.
- 129- SANDOZ, P. F. ; BIELMANN, D. ; MIHATSH, M. ; THIEL, G. : Value of urinary sediment in the diagnosis of interstitial rejection in renal transplants. Transplantation 1986; 41: 343.
- 130- SANTELLI, G. ; HIESSE, C. ; SCHOVAERT, D. ; FASSI-FIHRI, S. ; LANTZ, O. ; BENSADOUN, H. ; BENOIT, G. ; CHARPENTIER, B. ; MARTIN, E. ; FRIES, D. - Pathology of two-year renal biopsies in cyclosporine and conventionally immunosuppressed renal transplants. Transp. Proc. 1989; 21(1): 1674.
- 131- SCHROEDER, T. J. ; WEISS, M. A. ; SMITH, R. D. ; STEPHENS, G. W. ; CAREY, M. ; FIRST, M. R. : The use of OKT3 in the treatment of acute vascular rejection. Transplant Proc. 1991; 23: 1043.
- 132- SHAPIRO, R. S. ; DESHMUKH, A. ; KROPP, K. - Massive post-transplant proteinuria. Transplantation 1976; 22(5): 489.
- 133- SIBLEY, R. K. ; RYNASIEWCZ, J. ; FERGUSON, R. M. ; FRYD, D. ; SUTHERLAND,

D. E.; SIMMONS, R. L.; NAJARIAN, J. S.: Morphology of cyclosporine nephrotoxicity and acute rejection in patients immunosuppressed with cyclosporine and prednisone. *Surgery* 1983;94:225.

134- SIMONSEN, M.; BULMANN, A.; GAMMELAFT, F.; JENSEN, F.; JORGENSEN, K.: Biological incompatibility in kidney transplantation in dogs. I: *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1953;32:1.

135- SOMMER, B. G.; INNES, J. T.; WITEHURST, R. M.; SHARMA, H. M.; FERGUSON, R. M.: Cyclosporine associated renal arteriopathy resulting in loss of allograft function. *Am. J. Surg.* 1985;149:756.

136- STARZL, T. E.; MARCHIORO, T. L.; WADDELL, W. R.: The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1963;117:385.

137- STEINHOFF, J.: Glomerular proteinuria as an early sign of renal transplant rejection. *Clin Nephrol* 1991;35:255.

138- STRIEGEL, J. E.; SIBLEY, R. K.; FRYD, D. S.; MAUER, S. M.: Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children following renal transplantation. *Kidney Int* 1986;30: S-44.

139- TAKEDA, A.; MOROZZUMI, K.; UCHIDA, K.; YOKOYAMA, I.; TAKAGI, H.; YOSHIDA, A.; FUJINAMI, T.; GUDAT, F.; THIEL, G.; MIHATSCH, M. J.: Is cyclosporine associated glomerulopathy a new glomerular lesion in

renal allografts using cyclosporine? In Abstracts of XIV International Congress of the Transplantation Society.

140- TILNEY, N.L.; WHITLEY, W.D.; DIAMOND, J.R.; KUPIEC-WEGLINSKI, J.W.; ADAMS, D.H.-Chronic rejection- an undefined conundrum. Transplantation 1991; 52 (3):389.

141- ULLMAANN, E.: Tissue and organ transplantation. Ann.Surg. 1914; 60:195.

142- VAN BUREN, D.; VAN BUREN, C.T.; FLECHNER, S.M.; KAHAN, B.D.- De novo hemolytic uremic syndrome in renal transplant recipients immunosuppressed with cyclosporine. Surgery 1985, 98(1): 54.

143- VATHSALA, A.; VERANI, R.; SCHOENBERG, L.; LEWIS, R.M.; VAN BUREN, C.T.; KERMAN, R.H.; KAHAN, B.D.-Proteinuria in cyclosporine treated renal transplant recipients. Transplantation 1990; 49 (1):351.

144- VENKATESWARA RAD, K.; ROSE, J.K.-Incidence, histological pattern, and clinical outcome of rejection episodes occurring in the late posttransplant period. Transplantation 1985; 40(6):631.

145- VENKATESWARA RAD, K.; KASISKE, B.L.; BLOOM, P.M.-Acute graft rejection in the late survivors of renal transplantation. Transplantation 1989; 47(2):290.

- 146- VIDNE, B.A.; LEAPMAN, S.B.; BUTT, K.M.; KOUNTZ, S.L.: Vascular complications in human renal transplantation. *Surgery* 1976;79:77.
- 147- WARD, H.J.; KOYLE, M.A.: Immunopathologic features of de novo membranous nephropathy in renal allografts. *Transplantation* 1988;45:524.
- 148- WARD, H.J.; RAJFER, J.; FARRER, J.H.; GLASSOCK, R.J.; DUMKE, A.- Recurrent disease, pregnancy and other long-term issues. In *Renal Transplantation*, Garovoy & Guttman, 1986, Churchill Livingstone.
- 149- WEIMAR, W.; GEERLINGS, W.; BIJNEN, A.B.; OBERTOP, H.; VAN URK, H.; LAMEIJEN, L.D.F.; WOLFF, E.D.L.; JEEKEL, J.: A controlled study on the effect of mannitol on immediate renal function after cadaver donor kidney transplantation. *Transplantation* 1983;35:99.
- 150- WILCZEK, H.E.; BOHMAN, S.O.; KLINTMALM, G.; GROTH, C.G.-Five-year serial renal graft biopsy study in cyclosporine treated patients. *Transplant. Proc.* 1988;20:812
- 151- WILCZEK, H.E.; BOHMAN, S.O.; GROTH, C.G.- Renal graft histology in patients treated with different doses of cyclosporine. *Transp. Proc.* 1989;21(1):1672.
- 152- WILCZEK, H.E.- Percutaneous needle biopsy of the renal allograft- A clinical safety evaluation of 1129 biopsies. *Transplan-*

tation 1990; 50 (5): 790.

153- WILLIAMS, G. M.; WHITE, H. J. O.; HUME, D. M.: Factors influencing the long term functional success rate of human renal allografts. Transplantation 1967; 5: 837.

154- WILLMS, C. D.; DAWIDSON, I. J. A.; DICKERMAN, R.; DRAKE, D.; SANDOR, Z. F.; TREVINO, G.: Intraoperative blood volume expansion induces primary function after renal transplantation: a study of 96 paired cadaver kidneys. Transplant Proc. 1991; 23: 1338.

155- WRENSHALL, L. E.; MATAS, A. J.; CANAFAX, D. M.; MIN, D. I.; SIBLEY, R.; DUNN, D. L.: An increased incidence of late acute rejection episodes in cadaver renal allograft recipients given azathioprine, cyclosporine and prednisone. Transplantation 1990; 53: 233.

156- YABUK, Y. N.; FREEMAN, R. E.; PABICO, R. C.: Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron 1981; 27: 197.

157- ZIMMERMAN, C. E.: Renal transplantation for focal segmental glomerulosclerosis. Transplantation 1979; 29 (2): 172.

158- ZOLLINGER, H. U.; MOPPERT, J.; THIEL, G.; ROHR, H. P.: Morphology and pathogenesis of glomerulopathy in cadaver kidney allografts treated with antilymphocyte globulin. Current Topics in Pathology 1973; 57: 1.

TABELA 1: RELAÇÃO ENTRE NÚMERO DE BIÓPSIAS RENAIIS E NÚMERO DE PACIENTES , DIVIDIDOS SEGUNDO O SEXO.

SEXO	Nº B.R.	Nº PCTES	RELAÇÃO B.R. /PCTE
MASCULINO	240	95	2.52*
FEMININO	99	40	2.47*
TOTAL	339	135	2.51*

B.R.=biopsia renal. Pcte=paciente

* $p > 0.05$

TABELA 2: DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES BIOPSIADOS SEGUNDO O SEXO E GRAU DE COMPATIBILIDADE HLA.

	HLA I	HLAII	CADAVER	TOTAL
MASCULINO	7	41	47	95
FEMININO	7	16	17	40
TOTAL	14	57	64	135

TABELA 3: DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SUBMETIDOS A BIOPSIA RENAL DE ACORDO COM GRAU DE COMPATIBILIDADE HLA, COMPARADO COM A POPULAÇÃO GLOBAL.

	HLA I	HLA II	CADAVER
PACIENTES BIOPSIADOS	14 (37.8%)	57 (53.7%)	64 (62.1%)
TOTAL TX.	37	106	103

TABELA 4: RELAÇÃO ENTRE NÚMERO DE BIÓPSIAS RENAIIS REALIZADAS POR
 PACIENTE BIÓPSIADO, DISTRIBUÍDO SEGUNDO O GRAU DE
 COMPATIBILIDADE

DOADOR	Nº PCTE	Nº B.R.	RELAÇÃO BR/PCTE
HLA I	14	26	1.85
HLA II	57	119	2.08
CADAVÉR	64	194	3.03*
TOTAL	135	339	2.51

Pcte= paciente .BR=biopsia renal.

* p (0.05 -Anova.

TABELA 5 : NÚMERO DE PROCEDIMENTOS DE BIOPSIA RENAL PERCUTÂNEA
REALIZADOS POR PACIENTE.

NUMERO DE BIOPSIAS	Nº PACIENTES	%
1	51	37.8%
2	28	20.7%
3	25	18.5%
4	16	11.8%
» 5	15	11.1%
TOTAL	135	100%

média= 2.57 ± 1.77

variação: 1 a 8 procedimentos/paciente.

TABELA 6 : INDICAÇÃO DE BIOPSIA RENAL PÓS TRANSPLANTE.

INDICAÇÃO	Nº BR	%
DEFICIT DE FUNÇÃO	272	80.2%
ANÚRIA	34	10.0%
SEDIMENTO URINÁRIO	33	9,8%
TOTAL	339	100%

TABELA 7 : BIOPSIA RENAL NOS PACIENTES COM DEFICIT DE FUNÇÃO
RENAL .

INDICAÇÃO	NÚMERO BIOPSIAS	%
DEFICIT DE FUNÇÃO ISOLADO	183	67.2%
COM OLIGÚRIA	74	27.2%
CONTROLE POS PULSO- TERAPIA	15	5.5%
TOTAL	272	100%

TABELA 8: ALTERAÇÕES DE SEDIMENTO URINÁRIO INDICATIVAS DE BIOPSIA RENAL POS TRANSPLANTE.

	Nº BIOPSIAS RENAIS	%
PROTEINÚRIA	20	60.6%
HEMATÚRIA	7	21.1%
HEMATÚRIA + PROTEINÚRIA	6	18.2%
TOTAL	33	100%

TABELA 9: RELAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE BIÓPSIAS RENAIIS REALIZADAS E O NÚMERO TOTAL DE TRANSPLANTES, SUBDIVIDIDOS DE ACORDO COM O INTERVALO DE SEGUIMENTO PÓS TRANSPLANTE.

TEMPO	N. BR	N. PACIENTE	RELAÇÃO BR/PCTE
0-30 DIAS	183	247	0.74
31-60 DIAS	39	230	0.17
61-180 DIAS	45	222	0.20
181-365 DIAS	35	181	0.19
1 A 2 ANOS	22	124	0.18
2 A 3 ANOS	4	79	0.05
3 A 4 ANOS	8	51	0.16
> 4 ANOS	3	31	0.10
TOTAL	339	247	-

TABELA 10: INDICAÇÃO DE BIOPSIA RENAL PERCUTÂNEA PÓS TRANSPLANTE RENAL EM RELAÇÃO AO TEMPO DE SEGUIMENTO.

TEMPO (DIAS)	DEFICIT DE FUNÇÃO	ANURIA	SEDIMENTO URINÁRIO	TOTAL
0-30	149	34	0	183
31-60	36	0	3	39
61-180	34	0	11	45
181-365	26	0	9	35
> 365	27	0	10	37
TOTAL	272	34	33	339

TABELA 11: QUADRO HISTOLÓGICO EM RELAÇÃO A INDICAÇÃO DE BIÓPSIA RENAL PERCUTÂNEA.

	DEFICIT DE FUNÇÃO	ANÚRIA	SEDIMENTO URINÁRIO	TOTAL
N.T.A.	52	12	2	66
R.AGUDA	141	7	2	150
NEC.CORT.	2	11	0	13
R.CRONICA	39	0	1	40
GN.	2	0	25	27
OUTROS	8	1	1	10
MEDULAR	28	3	2	33
TOTAL	272	34	33	339

N.T.A.=necrose tubular aguda. R.AGUDA=rejeição aguda.NEC.CORT.=necrose cortical. R.CRONICA=rejeição crônica.GN=glomerulonefrite.

TABELA 12: INCIDÊNCIA DOS DIAGNÓSTICOS HISTOLÓGICOS.

DIAGNÓSTICO	Nº BIOPSIAS	%
R.C.A.	136	40.1%
N.T.A.	66	19.4%
R.CRONICA	40	11.7%
GN.	27	7.9%
R.V.A.	14	4.1%
NEC.CORTICAL	13	3.8%
OUTROS	10	2.9%
MEDULAR	33	9.7%
TOTAL	339	100%

RCA= rejeição celular aguda. NTA=necrose tubular aguda. R.CRONICA=rejeição crônica. GN=glomerulonefrite. NEC.CORTICAL=necrose cortical.

TABELA 13 : ACHADO HISTOLÓGICO EM RELAÇÃO AO TEMPO DE REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO DE BIOPSIA.

DIAGNOSTICO	0-30 DIAS	31-60 DIAS	61-180 DIAS	181-365 DIAS	>365 DIAS	TOTAL
N.T.A.	51	11	3	1	0	66
R.AGUDA	99	21	22	4	4	150
NEC.CORT.	13	0	0	0	0	13
R.CRÔNICA	0	0	6	14	20	40
GN.	0	3	8	7	9	27
OUTROS	2	2	2	3	1	10
MEDULAR	18	2	4	6	3	33
TOTAL	183	39	45	35	37	339

N.T.A =necrose tubular aguda. R.CRÔNICA=rejeição crônica. GN=glo-merulonefrite. R.AGUDA=rejeição aguda.

TABELA 14 : DISTRIBUIÇÃO DOS DIFERENTES DIAGNÓSTICOS NOS FRAGMENTOS DE BIOPSIA OBSERVADOS EM RELAÇÃO AO TIPO DE DOADOR (VIVO X CADAVER). NÚMERO DE PACIENTES BIOPSIADOS.

DIAGNÓSTICO	CADAVER	VIVO
N.T.A	31 (48.4%)*	9 (12.6%)*
R.C.A	40 (62.5%)	40 (56.3%)
R.V.A.	8 (12.5%)	3 (4.2%)
NEC.CORTICAL	1 (1.5%)*	6 (8.4%)*
REJ.CRONICA	9 (14%)	13 (18.3%)
GN.	7 (10.9%)	11 (15.4%)
TOTAL **	96	82

NTA=necrose tubular aguda. RCA=rejeição celular aguda
RVA=rejeição vascular aguda GN= glomerulonefrite.

* $p < 0.05$. (qui-quadrado).

** O total de pacientes biopsiados ultrapassou o número de pacientes estudados, uma vez que um mesmo paciente foi submetido a mais de um procedimento de biopsia com achados histológicos distintos.

TABELA 15: GRAU DE IDENTIDADE HLA (IDÊNTICO X HAPLOIDENTICO) E DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DOS FRAGMENTOS DE BIOPSIA. NUMERO DE PACIENTES BIOPSIADOS.

DIAGNÓSTICO	HLA I	HLA II
N.T.A.	2 (14.2%)	7 (12.2%)
R.C.A.	5 (35.7%)	35 (61.4%)
R.V.A.	0	3 (5.2%)
NEC.CORT.	1 (7.1%)	5 (8.7%)
R.CRONICA	0	13 (22.8%)
GN	3 (21.4%)	8 (14.0%)
TOTAL	11	71 **

NTA=necrose tubular aguda.RCA=rejeição celular aguda. RVA= rejeição vascular aguda. NEC.CORT.=necrose cortical.GN= glomerulonefrite.

* $p < 0.05$ (qui-quadrado).

**O total de pacientes biopsiados ultrapassou o total de pacientes estudados, uma vez que um mesmo paciente foi biopsiado em mais de uma oportunidade, com achados histológicos distintos.

TABELA 16: VALORES SÉRICOS DE CREATININA ANTERIORES AO PROCEDIMENTO DE BIÓPSIA RENAL. DIVISÃO DE GRUPOS BASEADA NO DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO.

GRUPOS	N BR	MEDIA ± DP (mg%)	VARIAÇÃO (mg%)
N.T.A	66	7.37 ± 3.17*****	1.40 - 14.90
R.C.A	136	5.26 ± 3.45******	1.10 - 15.80
R.V.A.	14	6.45 ± 2.32*	3.40 - 11.60
NEC.CORTICAL	13	11.99 ± 2.65*	7.50 - 19.00
REJ.CRÔNICA	40	4.82 ± 3.18*	1.60 - 18.00
GN.	27	2.36 ± 1.99*	0.90 - 8.00

N.T.A.=NECROSE TUBULAR AGUDA . R.C.A.=REJEIÇÃO CELULAR AGUDA
R.V.A.=REJEIÇÃO VASCULAR AGUDA. NEC.=NECROSE REJ.=REJEIÇÃO
GN=GLOMERULONEFRITES.

* p < 0.05 entre todos os grupos (Anova)

** p < 0.05 exceto com RVA (Anova)

*** p < 0.05 exceto com RVA e Rejeição Crônica (Anova)

TABELA 17 : GRAU DE PROTEINÚRIA EM AMOSTRA ISOLADA DE URINA COLHIDA ANTES DO PROCEDIMENTO DE BIÓPSIA RENAL PERCUTÂNEA . DIVISÃO DE GRUPOS DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO.

GRUPOS	N	PRESENTE	AUSENTE	MEDIA ± D. P.
N.T.A.	66	52	14	1.34 ± 2.26
R.C.A.	136	131	5	1.37 ± 3.14
R.V.A.	13	13	0	1.28 ± 1.54
NEC.CORTICAL	14	1	13	1.44
REJ.CRONICA	40	40	0	1.37 ± 3.65
GN.	27	27	0	7.03 ± 7.81*
TOTAL	296	264	32	5.76 ± 3.67

NTA= necrose tubular aguda. RCA=rejeição celular aguda. RVA= rejeição vascular aguda. NEC.CORTICAL=necrose cortical. GN=glomerulonefrite.

* p(0.05 (Anova)).

TABELA 18: PROTEINÚRIA DE 24 HORAS QUANTIFICADA PRÉ BIÓPSIA RENAL. GRUPOS DIVIDIDOS DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO.

GRUPO	N	PRESENTE	AUSENTE	MÉDIA ± D.P.
N.T.A.	66	10	56	1.83 ± 3.08
R.C.A.	136	20	116	1.17 ± 1.35
R.V.A.	13	2	11	3.2.
NEC.CORTICAL	14	0	14	-
REJ.CRONICA	40	5	35	2.80 ± 1.71
GN.	27	27	0	7.71 ± 8.82*
TOTAL	296	64	232	4.08 ± 6.45

NTA=necrose tubular aguda.RCA=rejeição celular aguda.RVA=rejeição vascular aguda.NEC.CORTICAL= necrose cortical.REJ.CRONICA= rejeição crônica.GN=glomerulonefrite.

* p < 0.05 (Anova)

TABELA 19: HEMATÚRIA E LEUCOCITÚRIA NOS DIVERSOS GRUPOS. DIVISÃO DE ACORDO COM OS ACHADOS HISTOLÓGICOS.

GRUPO	N	HEMATÚRIA (MÉDIA ± DP)	LEUCOCITÚRIA (MÉDIA ± DP)
N.T.A.	66	229.757 ± 370.590*	213.230 ± 388.729
R.C.A.	136	55.383 ± 174.855	59.995 ± 178.090
R.V.A.	13	50.023 ± 69.357	112.584 ± 275.660
NEC.CORTICAL	14**	9.500	14.000
REJ.CRONICA	40	86.458 ± 224.264	42.338 ± 161.896
GN.	27	55.092 ± 112.444	6.907 ± 7.098
TOTAL	296	94.595 ± 236.063	85.029 ± 236.063

NTA= necrose tubular aguda. RCA=rejeição celular aguda. RVA=rejeição vascular aguda. GN=glomerulonefrite.

* $p < 0.05$ (Anova)

** apenas um caso foi computado. Outros 13 casos de necrose cortical apresentavam-se em anúria por ocasião da biópsia renal.

TABELA 20 : PROTEINÚRIA DE 24 HORAS QUANTIFICADA PRÉ BIÓPSIA RENAL NOS PACIENTES COM REJEIÇÃO AGUDA. GRUPOS DIVIDIDOS DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO.

GRUPO	N	PRESENTE	AUSENTE	MÉDIA
R.C.A. ISOLADA	46	8	38	1.51 ± 1.86
R.CA./N.T.A.	37	10	27	0.94 ± 0.78
R.C.A./R.V.A.	24	2	22	0.77 ± 1.09
R.C.A. TOTAL	107	16	91	1.17 ± 1.35

R.C.A.=rejeição celular aguda. R.V.A.=rejeição vascular aguda.
N.T.A.=necrose tubular aguda.

* p > 0.05 (Anova)

TABELA 21: NÍVEIS SÉRICOS DE CREATININA (MG%) PRÉ BIÓPSIA EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE REJEIÇÃO AGUDA.

GRUPOS	N	MÉDIA ± DP	VARIAÇÃO
R.C.A. ISOLADA	57	3.45 ± 1.72*	1.16 - 9.20
R.C.A./N.T.A	47	7.23 ± 3.71*	1.24 - 15.80
R.C.A/R.V.A.	32	5.59 ± 3.74	1.10 - 13.50
R.C.A. TOTAL	136	5.26 ± 3.45	1.10 - 15.00

R.C.A = REJEIÇÃO CELULAR AGUDA. N.T.A. = NECROSE TUBULAR AGUDA
 R.V.A. = REJEIÇÃO VASCULAR AGUDA

* p < 0.05 (Anova).