



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PASTORA MARIA ARAUJO DUARTE

ESTUDO DA LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO

Fortaleza/ Ce
2021

PASTORA MARIA ARAUJO DUARTE

ESTUDO DA LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Ciências Farmacêuticas, como
parte dos requisitos à obtenção do título de
Mestre em Ciências Farmacêuticas.
Àrea de Concentração: Farmácia
Linha de Pesquisa: Farmácia Clínica e Vigilância
Sanitária
Orientadora: Profa. Dra. Romélia Pinheiro
Gonçalves Lemes

Fortaleza/ Ce
2021

Dados Internacionais de Catalogação na Fonte
Universidade Federal do Ceará
Bibliotecária: Perpétua Socorro Tavares Guimarães CRB 3/801-98

D 812 e Duarte, Pastora Maria Araujo

Estudo da lesão renal aguda em pacinetes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas no hospital universitário Walter Cantídio / Pastora Maria Araujo. -2021.

119f.: il.

Dissertação (mestrado)- Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Fortaleza, 2021.

Área de concentração: Farmácia

Orientação: Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Leme

1. Células tronco hemotopoiéticas- Transplante 2. Lesão Renal- aguda 3.Taxa de Filtração Glomerular 4.Doenças hematológicas I. Título

CDD: 617. 95

PASTORA MARIA ARAUJO DUARTE

**ESTUDO DA LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES SUBMETIDOS AO
TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Ciências Farmacêuticas da
Universidade Federal do Ceará, como parte dos
requisitos à obtenção do título de Mestre em
Ciências Farmacêuticas.

Área de Concentração: Farmácia

Linha de Pesquisa: Farmácia Clínica e Vigilância
Sanitária

Orientadora: Profa. Dra. Romélia Pinheiro
Gonçalves Lemes

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes(Orientadora)
Universidade Federal do Ceará- UFC

Profa. Dra Maria da Silva Pitombeira
Universidade Federal do Ceará-UFC

Prof. Dr. Tacyano Tavares Leite
Universidade Federal do Ceará-UFC

Profa. Dra. Tainá Veras de Sandes Freitas
Universidade Federal do Ceará- UFC

AGRADECIMENTOS

A Deus, por toda fé, energia, ensinamento e proteção.

Ao meu pai João Batista (in memorian) e minha mãe Josefa Fides, por sempre acreditarem e incentivarem minha caminhada, fortalecendo-me com seu amor, apoio e cumplicidade.

Ao meu marido Fernando Barroso pelo amor, incentivo, perseverança e apoio incondicional.

Aos meus filhos João Vitor, Beatrice, Isabella e Fernando Filho, pela paciência, carinho e compreensão que mostraram nos momentos de ausência e pela ajuda fundamental nos processos de execução da escrita e apresentação desse trabalho.

À Minha orientadora Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes, pelo perfeito exemplo de amizade, colaboração, paciência e estímulo a uma aluna em pleno processo de aprendizado.

Aos Profs. Drs. Maria da Silva Pitombeira e Tacyano Tavares Leite, pela disponibilidade e observações acrescidas, que muito contribuíram para elevar o nível desse trabalho.

À Profa. Dra. Tainá Veras de Sandes Freitas, pela desprendida e solícita colaboração na análise dos resultados.

À Secretaria do Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do HUWC, Fernanda Paz, pela disponibilidade, atenção e solicitude a mim dispensadas ao longo de todo o período da coleta de dados.

Ao Gabriel Fernandes, pela colaboração fundamental na análise dos dados

À Profa. Dra. Luzia Kalyne Almeida Moreira Leal (coordenadora do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas) e aos secretários do mestrado em ciências farmacêuticas, Maxwell Bezerra Rodrigues e Juliana Isaias Miranda, pelo inestimável auxílio na resolução dos trâmites burocráticos e cumprimento das solicitações do curso de mestrado.

RESUMO

Introdução: O Transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é um procedimento realizado em pacientes portadores de doenças hematológicas malignas, ou não, autoimunes e distúrbios do metabolismo, com aumento na sobrevida global. Apesar disso, a lesão renal aguda permanece uma complicação frequente, afetando 10-70% dos pacientes, contribuindo para uma mortalidade expressiva.

Objetivos: Estudar a ocorrência de lesão renal aguda (LRA) nos pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas. Correlacionar o perfil sociodemográfico, clínico, e as variáveis relacionadas ao TCTH com a instalação e evolução da LRA, além do impacto na sobrevida global e livre de eventos.

Material e Métodos: Estudo de coorte retrospectivo, com abordagem descritiva e analítica, incluindo todos os pacientes submetidos a TCTH entre jan/2014 a dez/2019 no Hospital Universitário Walter Cantídio. Foram excluídos os pacientes portadores de doença renal crônica estágio 5D. Os dados foram coletados em prontuários multiprofissionais e plataforma Master de exames laboratoriais e foram tabulados no *Microsoft Excel*® 2016. A Análise foi feita pelo Software R versão 4.0.3, adotando uma confiança de 95%. Para identificação e estratificação da LRA foi utilizado o método KDIGO. A Associação de variáveis com a presença de LRA foi feita através do teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher 2x2. Teste de normalidade usado foi Shapiro Wilk. Em variáveis quantitativas ou ordinais considerou-se o teste t de Student ou teste de Mann-Whitney quando os dados fossem não normais. A Creatinina sérica foi usada como marcador da taxa de filtração glomerular (TFG) no tempo zero (basal), d0-d30 (precoce), d31-d60 (intermediária) e d61-d100 pós TCTH. Usamos a fórmula CKD-EPI e Schwartz para estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) e a comparação das quatro medidas foi feita pelo teste de ANOVA ou teste de Friedman. A Análise do impacto da LRA na sobrevida foi realizada pela Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier e o teste de log rank.

Resultados: Foram incluídos 391 pacientes na análise, os quais eram predominantemente homens (54,99%), com uma mediana de idade de 47 anos, a maioria proveniente da rede pública (57,29%). A Doença de base mais prevalente foi o mieloma múltiplo (35,04%), seguido de linfomas (28,38%). Tivemos 264 TCTH autólogos (67,52%) e 127 alogênicos (32,48%). A LRA foi diagnosticada em 129 pacientes (32,99%). A maioria dos pacientes

(53,48%) foi classificada como estágio 1 no sistema KDIGO. Predominou a forma não-oligúrica (84,49%) ,com um tempo de instalação médio de 32 dias pós TCTH e tempo médio de recuperação de 35 dias. Treze pacientes (10,07%) fizeram uso de terapia renal substitutiva (TRS) . Setenta e três pacientes (56,58%) recuperaram a função renal , enquanto que vinte e dois (17,05%) foram a óbito e quinze (11,62%) evoluíram para doença renal crônica. Em análise bivariada, as variáveis independentemente associadas a LRA foram : transplante alogênico (RR 4,31 IC 95% $p<0,001$) , o diagnóstico de leucemia (RR 2,85 IC 95% $p<0,001$), necessidade de transfusão de concentrado de hemácias (RR 2,2 IC 95% $p<0,001$) , uso de três ou mais classes de antimicrobianos (RR 2,1 IC 95% $p<0,001$) , uso de anfotericina B (RR 3,08 IC 95% $p<0,001$) , polimixina B (RR 2,4 IC 95% $p<0,001$), amicacina (RR 2,51 IC 95% $p=0,040$) , voriconazol (RR 2,15 IC 95% $p<0,001$) , tempo de enxertia ($p<0,001$) , protocolos de condicionamento BuFlu (RR 2,98 IC 95% $p<0,001$) , CyATG (RR 3,08 IC 95% $p=0,035$) , FluCyATG (RR 2,02 IC 95% $p=0,018$) , FluMel 140 (RR 2,34 IC 95% $p=0,018$) e FluMel180 (RR 1,93 IC 95% $p=0,006$), sepse/choque séptico (RR 1,99 IC 95% $p<0,001$), síndrome de obstrução sinusoidal (RR 3,17 IC 95% $p=0,003$), infecção por citomegalovírus (RR 2,18 IC 95% $p<0,001$), mucosite grau III (RR 2,42 IC 95% $p<0,001$) e uso de inibidores de calcineurina ($p<0,001$). O teste *post hoc* mostrou que as Creatininas basais e precoces eram diferentes e superiores as intermediária e tardia ($p<0,001$) e que a TFG nos pacientes com LRA foram inferiores a daqueles sem LRA em todos os períodos, exceto a basal ($p<0,001$). O tempo de sobrevida do grupo sem LRA foi superior ao grupo com LRA ($p<0,001$), e nesses, a necessidade do uso de TRS determinou maior risco de óbito ($p<0,001$). Entre os que fizeram tratamento conservador, verificamos maior sobrevida naqueles que recuperaram a função renal..

Conclusão: A Incidência de LRA nos pacientes submetidos a TCTH no HUWC foi elevada com variáveis clássicas de associação confirmando sua importância e impacto na sobrevida dos pacientes .

Palavras-chave: Lesão renal aguda, transplante de medula óssea, taxa de filtração glomerular, doenças hematológicas

ABSTRACT

Introduction: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a procedure widely performed in patients with hematological, malignant or not, autoimmune diseases and metabolic disorders, with an increase in overall survival. Despite this, acute kidney injury remains a frequent complication, affecting 10-70% of patients, contributing to an expressive mortality.

Objectives: Analyze the occurrence of Acute Kidney Injury (AKI) in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Correlate the sociodemographic and clinical profile and variables related to HSCT with the onset and evolution of AKI, in addition to the impact on overall and event-free survival.

Material and Methods: Retrospective cohort study, with descriptive and analytical approach, including all patients undergoing HSCT between jan/2014 and dec/2019 at Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). Patients with chronic kidney disease on dialysis were excluded. Data were collected from multidisciplinary medical records and Master platform for laboratory tests and were tabulated in *Microsoft Excel*® 2016. The analysis was performed using software R version 4.0.3, adopting a confidence level of 95%. For identification and stratification of AKI, the KDIGO method was used. The association of variables with the presence of AKI was performed using the Chi-square test or Fisher's exact test 2x2. Normality test used was Shapiro Wilk. For quantitative or ordinal variables, Student's t test or Mann-Whitney test was considered when data were not normal. Serum creatinine was used as a marker of glomerular filtration rate (GFR) at time Zero, d0--30, d31-60 and d61-100 after HSCT. We used the CKD-EPI formula for estimation and the comparison of the four measures was made by the ANOVA test or Friedman test. Analysis of the impact of AKI on survival was performed using the Kaplan-Meyer survival curve and the log rank test.

Results: 391 patients were included in the analysis, who were predominantly men (54.99%), with a median age of 47 years, mostly from the public network (57.29%). The most prevalent underlying disease was multiple myeloma (35.04%), followed by lymphoma (28,38%). We had 264 autologous (67.52%) and 127 halogen (32.48%) HSCT. AKI was diagnosed in 129 patients (32.99%). The majority of patients (53.48%) were classified as stage 1 in the KDIGO system. The non-oliguric form predominated (84.49%), with an average installation time of 32 days after HSCT and an average

recovery time of 35 days. Thirteen patients (10.07%) used renal replacement therapy (RRT). Seventy-three patients (56.58%) recovered their kidney function, while twenty-two (17.05%) died and fifteen (11.62%) progressed to chronic kidney disease. In bivariate analysis, the variables independently associated with AKI were: Halogen transplantation (RR 4.31 95%CI p<0.001), diagnosis of leukemia (RR 2,85 95% CI p<0.001), need for transfusion of packed red blood cells (RR 2.2 95% CI p<0.001) , use of three or more classes of antimicrobials (RR 2.1 95% CI p <0.001), use of amphotericin B (RR 3.08 CI 95% p<0.001), polymyxin B (RR 2.4 CI 95% p<0.001), amikacin (RR 2.51 CI 95% p 0.040), voriconazole (RR 2.15 95% CI p<0.001), engraftment time (p<0.001), BuFlu conditioning protocols (RR 2.98 95% CI p<0.001), CyATG (RR 3.08 95% CI p 0.035), FluCyATG (RR 2.02 95% CI p 0.018), FluMel 140 (RR 2.34 95% CI p 0.018) and FluMel180 (RR 1.93 CI 95 % p 0.006) , sepsis/septic shock (RR 1.99 CI 95% p<0.001) , sinusoidal obstruction syndrome (RR 3.17 CI 95% p 0.003) , cytomegalovirus infection (R R 2.18 95% CI p<0.001), grade III mucositis (RR 2.42 95% CI p<0.001) and use of calcineurin inhibitors (p<0.001). The test *post hoc* showed that basal and early creatinines were different and higher than intermediate and late (p<0.001) and that GFR in patients with AKI were lower than in those without AKI in all periods, except for baseline (p<0.001). The survival time of the group without AKI was higher than the group with AKI (p<0.001), and in these groups, the need to use renal replacement therapy (RRT) determined a higher risk of death (p<0.001). Among those who underwent conservative treatment, we found greater survival in those who recovered their kidney function.

Conclusion: The incidence of AKI in patients undergoing HSCT at the HUWC was high, with classical association variables confirming its importance and impact on patient survival.

Keywords: Acute Kidney Injury , Bone Marrow Transplantation , Glomerular Filtration Rate , Hematologic Diseases

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Anatomia renal.....	46
Figura 2 – O Néfron.....	47
Figura 3 – Definição da amostra de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.....	57

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Doenças comumente tratadas com Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH).....	26
Quadro 2 – Objetivos do TCTH.....	27
Quadro 3 – Fontes de Células Tronco.....	28

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Doença de base dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019.....	60
Gráfico 2 –	Tipos de condicionamento dos Pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019.....	64
Gráfico 3 –	Antimicrobianos e/ou antifúngicos usados pelos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019	66
Gráfico 4 –	Uso de tratamento complementar pós transplante nos pacientes submetidos ao TCTH no período de Jan/2014 a Dez/2019.....	69
Gráfico 5 –	Box-plot da TFG global de todos os pacientes submetidos ao TCTH ao longo de cem dias pós procedimento.....	87
Gráfico 6 –	Gráfico de pontos da TFG global de todos os pacientes submetidos ao TCTH ao longo de 100 dias pós procedimento.....	87
Gráfico 7 –	Evolução das TFG ao longo de 100 dias pós TCTH do grupo com LRA	89
Gráfico 8 –	Evolução das TFG ao longo dos cem dias pós TCTH do grupo sem LRA	89
Gráfico 9 –	Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019 , com intervalo de confiança de 95%.....	90
Gráfico 10 –	Curva de risco acumulado dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019, com intervalo de confiança de 95%	91
Gráfico 11 –	Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier dos pacientes com e sem LRA	91
Gráfico 12 –	Curva de risco acumulado dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019, que tiveram e que não tiveram LRA	92
Gráfico 13 –	Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier dos pacientes do estudo conforme o tratamento da LRA (CONS: Conservador TRS: Terapia Renal Substitutiva)	93

Gráfico 14 – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier dos pacientes com LRA pós TCTH, que fizeram tratamento Conservador, conforme recuperação da função renal.....	94
Gráfico 15 – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier dos pacientes que fizeram terapia renal substitutiva (TRS), segundo Recuperação da função renal.....	94

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Índice de Comorbidades Relacionadas ao Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (HCT-CI).....	33
Tabela 2 –	Identificação e classificação da LRA segundo RIFLE.....	50
Tabela 3 –	Crítérios AKIN para identificação e classificação da LRA.....	50
Tabela 4 –	Crítérios de Classificação da LRA conforme KDIGO.....	51
Tabela 5 –	Características Sócio-demográficas dos pacientes submetidos ao TCTH no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) no período compreendido entre Jan/2014 e Dez/2019	58
Tabela 6 –	Comorbidades dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC de Jan/2014 a Dez/2019	59
Tabela 7 –	Terapia da doença de base dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019	60
Tabela 8 –	Terapia Adicional (TA) da doença de base dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019	61
Tabela 9 –	Informações inerentes ao tipo de TCTH realizado no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019	62
Tabela 10 –	Grau de Incompatibilidade ABO D/R dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019.....	63
Tabela 11 –	Tempo de enxertia dos pacientes submetidos ao TCTH no período de Jan/2014 a Dez/2019.....	64
Tabela 12 –	Uso de hemoderivados nos pacientes submetidos ao TCTH no período de Jan/2014 a Dez/2019.....	65
Tabela 13 –	Eventos ocorridos ao longo da internação nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019	66
Tabela 14 –	Profilaxias para DECH administradas aos pacientes submetidos ao TCTH no período de Jan/2014 a Dez/2019.....	67
Tabela 15 –	Ocorrência de eventos precoces e DECH nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019.....	68
Tabela 16 –	Distribuição de Frequências do Escore HCT-CI dos pacientes submetidos ao TCTH no período de Jan/2014 a Dez/2019.....	70

Tabela 17 –	Medidas descritivas da creatinina sérica (mg/dl)ao longo dos cem primeiros dias dos pacientes submetidos ao TCTH no período de Jan/2014 a Dez/2019.....	71
Tabela 18 –	Medidas descritivas da TFG ao longo dos cem primeiros dias dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019.....	71
Tabela 19 –	Classificação da LRA pelos sistemas RIFLE e KDIGO e evolução dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019	72
Tabela 20 –	Desfecho da LRA dos pacientes submetidos ao TCTH no período de Jan/2014 a Dez/2019.....	73
Tabela 21 –	Correlação das características demográficas e a presença de LRA nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019.....	74
Tabela 22 –	Correlação de comorbidades e a presença de LRA nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019.....	75
Tabela 23 –	Correlação entre as características do transplante e a presença de LRA nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019.....	76
Tabela 24 –	Correlação do tempo de doença e número de protocolos usados para tratamento da doença de base e a presença de LRA nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019.....	77
Tabela 25 –	Correlação da doença de base e a presença de LRA nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019.....	78
Tabela 26 –	Uso de Terapias adicionais para doença de base e presença de LRA nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019.....	79
Tabela 27 –	Antimicrobiano//Antifúngico usado ao longo da internação e a presença de LRA nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019.....	80

Tabela 28 – Associação entre o nível de incompatibilidade ABO D/R e o número de mobilizações com a presença de LRA.....	81
Tabela 29 – Associação entre o tempo de enxertia e a presença de LRA.....	82
Tabela 30 – Presença de LRA considerando um tipo específico de condicionamento nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019.....	82
Tabela 31 – Associação entre os eventos ocorridos ao longo da internação e a presença de LRA nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019	83
Tabela 32 – Tipo de Profilaxia usada para DECH e a presença de LRA nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019	84
Tabela 33 – Correlação entre o escore HCT-CI e a presença de LRA nos pacientes submetidos ao TCTH halogênico no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019	85
Tabela 34 – Correlação entre a presença de LRA e o tempo de sobrevida dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019	86
Tabela 35 – Comparação entre as TFGs ao longo de cem dias pós TCTH nos pacientes submetidos ao procedimento entre Jan/ 2014 a Dez/2019 no HUWC	87
Tabela 36 – Evolução da Creatinina sérica e da TFG ao longo de cem dias pós TCTH nos pacientes com e sem LRA.....	88
Tabela 37 – Comparação LRA RIFLE e LRA KDIGO	90

LISTA DE ABREVIATURAS

AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
ATG	Globulina Anti Timócito
BAC	Beceno+ARA-C+Ciclofosfamida
BEAC	Beceno+Etoposide+ARA-C+ Ciclofosfamida
BEAM	Beceno+Etoposide+ARA-C+Melfalam
BKV	BK Vírus
BSCUP	Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário
Bu	Busulfan
BuCy	Busufan + Ciclofosfamida
BuCyEto	Busufan + Ciclofosfamida + Etoposide
BuFlu	Busufan + Fludarabina
CCI	Índice de Comorbidades de Charlson
CKD-EPI	<i>Cronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CMV	Citomegalovírus
CONS	Conservador
CSA	Ciclosporina
CTH	Célula Tronco Hematopoiética
CY	Ciclofosfamida
CyATG	Ciclofosfamida + Timoglobulina
DECH	Doença Enxerto Contra Hospedeiro
DLI	<i>Donor Lymphocyte Infusion</i>
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes Mellitus
DMSO	Dimetilsulfóxido
DRC	Doença Renal Crônica
DRCD	Doença Renal Crônica Dialítica
ETO	Etoposide
FEAM	Fotemustina + Etoposide + Ara-C + Melfalam
Flu	Fludarabina
G-CSF	<i>Granulocyte Colony Stimulate Factor</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica

HCT-CI	Índice de Comorbidades Relacionadas ao Transplante de Células Hematopoiéticas
HHV-6	Herpes Vírus Humano Tipo 6
HLA	Antígenos Leucocitários Humanos
HSV-1	Herpes Vírus Simples Tipo 1
ICC	Instituto Do Câncer Do Ceará
ICT	Irradiação Corporal Total
IIQ	Intervalo interquartilico
IR	Índice de Recidiva
ITK	Inibidor De Tirosino-Quinase
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LACE	Lomustina+ARA-C+Ciclofosfamida+Etoposide
LH	Linfoma De Hodgkin
LNH	Linfoma Não Hodgkin
LRA	Lesão Renal Aguda
MAB	Mieloablativo
MAT	Microangiopatia Trombótica
MAT-AT	Microangiopatia Trombótica Associada ao Transplante
MEC	Mitoxantrona+Etoposide+Citarabina
MEL	Melfalam
MHC	Complexo Maior de Histocompatibilidade
MM	Mieloma Múltiplo
MMF	Micofenolato Mofetil
MO	Medula Óssea
MTX	Metotrexate
NEAM	Novantrone+Etoposide+ARA-C+ Melfalam
NMAB	Não Mieloablativo
NTA	Necrose Tubular Aguda
NTI	Nefrite Tubulointerstitial
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
POMP	Purinetol+ Oncovin+Metorexate+Prednisona
PTLD	Doença Linfoproliferativa Pós Transplante
RIC	Condicionamento de Intensidade Reduzida
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Low, End Stage</i>

SCUP	Sangue de Cordão Umbilical e Placentário
SE	Síndrome da Enxertia
SLT	Síndrome da Lise Tumoral
SP	Sangue Periférico
SRL	Sirolimus
TA	Terapia Adicional
TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas
TGF	Taxa de Filtração Glomerular
TRS	Terapia Renal Substitutiva
TVP	Trombose Venosa Profunda

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	REVISÃO DA LITERATURA – TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH)	25
2.1	O Procedimento	25
2.2	Classificação	27
2.2.1	Quanto ao objetivo	27
2.2.2	Quanto a fonte celular.....	28
2.2.3	Quanto ao tipo de doador	30
2.2.4	Quanto a intensidade do condicionamento.....	30
2.3	Fases do Procedimento	34
2.3.1	Condicionamento	34
2.3.2	Infusão das CTHs	34
2.3.3	Aplasia medular	34
2.3.4	Enxertia neutrofílica	35
2.4	Complicações	35
2.4.1	Agudas	35
2.4.2	Tardias	35
2.5	A Lesão Renal Aguda (LRA)	36
2.6	Fatores de Risco para LRA	39
2.6.1	Regime de condicionamento	39
2.6.2	Infecções	40
2.6.3	Síndrome de Obstrução Sinusoidal (SOS)	41
2.6.4	Doença Enxerto Contra Hospedeiro (DECH).....	42
2.6.5	Microangiopatia Trombótica (MAT)	42
2.6.6	Toxicidade por drogas	43
2.6.7	Glomerulopatias	45
2.7	Os Rins	45
2.7.1	Marcadores de lesão renal aguda	48
2.8	Classificação da Lesão Renal Aguda.....	49
3	OBJETIVOS	52
3.1	Geral	52

3.2	Expecíficos	52
4	MATERIAL E MÉTODOS	53
4.1	Tipo de Estudo	53
4.2	Local do Estudo	53
4.3	Período do Estudo	53
4.4	Definição da população do Estado	53
4.5	Crítérios de Inclusão	53
4.6	Crítérios de Exclusão	54
4.7	População e Amostra	54
4.8	Aspectos Éticos	54
4.9	Coleta de Dados	54
4.10	Variáveis Coletadas	55
4.11	Análise de Dados	55
5	RESULTADOS	57
5.1	Amostra do estudo	57
5.2	Características Sócio-demográficas	57
6	DISCUSSÃO	95
7	CONCLUSÃO	106
8	REFERÊNCIAS	107

1 INTRODUÇÃO

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é um procedimento realizado como forma de terapia em doenças hematológicas, malignas ou não, autoimunes e distúrbios do metabolismo, que vem aumentando progressivamente em número e expandindo sua indicação, com melhora na sobrevida global dos pacientes que recebem esse tratamento (BARRIGA *et al.*, 2012). Aproximadamente 50.000 transplantes são realizados anualmente em todo o mundo (HINGORANI, S., 2016).

Como terapia de escolha para muitas enfermidades, o TCTH apresenta nuances na indicação e nos tipos de procedimento a serem realizados. A respeito do doador, pode ser classificado em autólogo, quando as células são coletadas do próprio paciente e armazenadas para serem infundidas posteriormente a um regime de condicionamento; singênico, quando doador e receptor apresentam gemelaridade homozigótica; e alogênico, quando o enxerto é coletado de um doador saudável, que apresenta identidade com o receptor nos Antígenos Leucocitários Humanos (HLA), pertencentes ao Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC); identidade essa que pode ser parcial (haploidêntico) ou completa e ser um doador relacionado ou não (não - aparentado) (SACCARDI; GUALANDI, 2008).

Nos transplantes alogênicos, o regime de condicionamento pode ser mieloablativo (MAB), não-mieloablativo (NMAB) ou de intensidade reduzida (RIC), dependendo da gravidade da doença e do perfil do receptor (GYURKOCZA; SANDMAIER, 2014). Pacientes enfermos que não toleram um protocolo de condicionamento mais agressivo, com desenvolvimento de citopenia prolongada e severa são alocados para regimes mais brandos e doses mais baixas de quimioterápicos, os denominados condicionamentos de intensidade reduzida (RIC). A irradiação do corpo total (ICT) costuma acompanhar os protocolos de mieloablação ou de intensidade reduzida, com o objetivo de erradicar massas tumorais (bulky) refratárias a quimioterapia. Semelhante ao regime quimioterápico, as doses de radiação utilizadas são individualizadas ao perfil do paciente (GIRAUD *et al.*, 1998; ADKINS; DIPERSIO, 2008).

Medula óssea, e sangue periférico são as fontes celulares mais frequentemente usadas para infusão, e sua indicação está ligada ao tipo de transplante e a doença de base do paciente (COHEN; NAGLER, ARNON, 2004). Outra fonte utilizada é o sangue do cordão umbilical, de fácil obtenção através de centros de armazenamento

distribuídos mundialmente, e sob regulação da rede NETCORD, porém com desvantagens importantes, tais como uma quantidade menor de células por unidade, o que dificulta e retarda o tempo de enxertia e o tornam menos elegível em relação aos anteriores citados (BERGLUND *et al.*, 2017). Resultados decorrentes de cada escolha diferem em relação às complicações infecciosas, tempo de aplasia e necessidade de uso de fatores de crescimento (URBANO-ISPIZUA, 2007).

Apesar de melhorar a sobrevida global dos pacientes, o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é um procedimento de risco elevado, com repercussões hemodinâmicas, hidroeletrólíticas, metabólicas e imunológicas, que induz resposta inflamatória em todo o organismo, predispondo vários sistemas a reações de insuficiência e lesão a determinados órgãos alvo (AFESSA; PETERS, 2006).

A Lesão renal aguda (LRA) é uma complicação descrita frequentemente que contribui para a morbimortalidade associada ao procedimento (ANDO, *et al.*, 2018). Em sua definição, a LRA é uma diminuição abrupta e reversível da taxa de filtração glomerular (TFG), que pode se apresentar em sua forma oligúrica ou não, devendo persistir por dias com posterior recuperação, ou evoluir para doença renal crônica (KOEPPEN; STANTON, 2009).

A Incidência da LRA no TCTH varia, a depender do tipo de transplante de células tronco e do regime de condicionamento recebido pelo paciente. Aproximadamente 15-73% dos pacientes evoluem com algum grau de disfunção renal quando analisados os diversos tipos de transplante de células tronco hematopoiéticas, e considerando um aumento correspondente ao dobro da creatinina basal nos primeiros cem dias pós infusão das células (HINGORANI, S., 2016). Estudos mostram uma maior prevalência da LRA nos transplantes alogênicos, haploidênticos e não aparentados em relação aos transplantes autólogos (KRISHNAPPA *et al.*, 2016).

Quando se leva em conta o condicionamento, verifica-se que esquemas mieloablativos cursam com maior deterioração da função renal quando comparados aos protocolos de intensidade reduzida (HINGORANI, *et al.*, 2005). O tempo médio de instalação da LRA é 33 a 38 dias após o transplante. A Definição, o estadiamento, e a necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) apresentam uma correlação importante com a evolução clínica do paciente e com a mortalidade, chegando esta a atingir 80% naqueles pacientes em tratamento dialítico agudo (CANET *et al.*, 2014).

No intuito de melhor avaliação, definição e estadiamento da LRA, têm sido criados sistemas que auxiliam na prática clínica o manuseio e prognóstico da disfunção

renal, todos eles, usando a creatinina sérica como biomarcador da taxa de filtração glomerular (TFG), associada ao débito urinário. O primeiro deles, criado na Itália em 2004, usa um acrônimo de Risk, Injury, Failure, Low e End stage (RIFLE) (BELLOMO *et al.*, 2004). Nesse sistema, os três primeiros níveis de LRA (R, I e F) referem-se a estágios progressivos de dano renal. Low (L) caracteriza o paciente sem recuperação da função renal após 4 semanas em terapia renal substitutiva (TRS), e End stage (E), a necessidade de manutenção de TRS após 3 meses, o que define doença renal crônica.

Em 2007, o AKIN, *Acute Kidney Injury Network* fez algumas modificações, retirando as duas últimas categorias do RIFLE e renomeando as três primeiras categorias em I, II e III (MEHTA *et al.*, 2007). Em 2012 a organização *Kidney Diseases: Improving Global Outcomes* (KDIGO), visando mais eficiência e precocidade na detecção da LRA, mudou alguns parâmetros das definições anteriores, usando valores de alterações menores de creatinina, porém mantendo os três níveis anteriormente citados (KELLUM *et al.*, 2013).

Vários estudos usando RIFLE e AKIN foram realizados para avaliação da incidência de LRA no TCTH, todos mostrando uma incidência elevada de LRA. Em metanálise recente (BATHINI *et al.*, [s.d.]), incluindo 36 estudos de coorte, verificou-se pelas definições atuais, RIFLE, AKIN e KDIGO, uma incidência global de 49% de LRA, sem mudança ao longo dos anos, com um impacto importante na mortalidade, a curto e longo prazo, revelando lacunas na prática clínica, mesmo com os avanços da medicina, no manuseio dessa complicação.

Devido sua importância clínica e substancial morbidade no contexto do transplante de células tronco hematopoiéticas, incluindo a necessidade para terapia renal substitutiva em aproximadamente 5% dos pacientes acometidos pelo evento, a lesão renal aguda no TCTH carece de uma melhor compreensão de sua prevalência em nosso meio, assim como dos vários fatores envolvidos em sua gênese, como ferramenta para prevenção, reconhecimento precoce e tratamento efetivo (RENAGHAN *et al.*, 2020), no sentido de diminuir a mortalidade na população submetida a esse procedimento.

Diante disso, e considerando a necessidade de intervenções lúcidas baseadas em evidências, desenhamos esse estudo com o propósito de avaliar a incidência de lesão renal aguda em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC-UFC), centro de referência norte nordeste do Brasil nesse tipo de terapia, com expressiva colaboração no manuseio desse

grupo de pacientes, e na realização de procedimentos de extrema complexidade nessa área, como transplantes autólogos, alogênicos e não aparentados.

Esse estudo tem a intenção de compreender o desenvolvimento da LRA em pacientes submetidos ao TCTH entre janeiro de 2014 e dezembro de 2019, analisando um total de 396 procedimentos realizados em 384 pacientes, e utilizando o KDIGO como ferramenta de diagnóstico e estadiamento. A Correlação entre as variáveis implicadas nesse processo, a curva de sobrevida, o prognóstico e a evolução para doença renal crônica, propiciarão a construção de linhas de conduta que podem beneficiar os pacientes que se submetem ao TCTH, repercutindo em menor morbimortalidade associada ao procedimento.

Sendo um estudo retrospectivo, carrega em si as dificuldades pela carência de informações em tempo real, cujos requisitos importantes muitas vezes não puderam ser contemplados devido ao incompleto preenchimento de dados, ausência de notificações relacionadas ao questionário e período de tempo demasiadamente longo para recuperação de informações detalhadas.

2 REVISÃO DA LITERATURA – TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH)

2.1 O Procedimento

O Transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é um procedimento médico que consiste na infusão de células progenitoras, ou células tronco hematopoiéticas (CTHs), através de uma transfusão sanguínea, realizada após um período de quimioterapia, radioterapia, ou ambos, denominado condicionamento, para substituição da população defeituosa, previamente residente na medula óssea, por células tronco saudáveis; com o objetivo de retomar a funcionalidade, por meio das células novas, e restabelecer o equilíbrio nos diversos sistemas, hematopoiético ou não (COPELAN, 2006).

A Medula óssea, em humanos, contém os elementos celulares da hematopoiese. Células maduras originam-se de uma população autorenovável de células tronco multipotenciais que se tornam comprometidas a diferenciar-se nas linhagens eritróide, linfocítica, granulocítica e megacariocítica. Esse processo de aquisição da identidade da linhagem específica implica em uma perda da capacidade de autorenovação (HÖFER; RODEWALD, 2016).

O Fenótipo exato da célula tronco não é conhecido, porém existem vários marcadores cuja expressão pode ser adquirida ou perdida ao longo do processo de diferenciação. Dentre eles, destacam-se CD34, CD28, CD117 e CD133. Nenhum deles é expresso exclusivamente pela célula tronco hematopoiética (CTH), entretanto o CD34 é frequentemente usado como um parâmetro de definição da célula progenitora, e trata-se de uma proteína transmembrana tipo I altamente glicosilada, que se acredita funcionar como uma molécula de adesão (SIOUD, 2010). As células CD34+ compreendem cerca de 0,5 a 2% das células mononucleares presentes na medula óssea normal e são capazes de repovoar a medula do paciente transplantado por longo período, sendo, portanto, selecionadas por aférese, e infundidas após o período de condicionamento.

Realizado pela primeira vez em humanos, a partir de um doador gêmeo univitelino (transplante singênico), após utilização de radioterapia como condicionamento no final da década de 1950 nos Estados Unidos, pelo médico E. Donnall Thomas (THOMAS *et al.*, 1959), o TCTH, tem ao longo dessas cinco décadas se consolidado e evoluído, derrubando barreiras através da descoberta dos antígenos

leucocitários humanos (HLA), localizados no complexo maior de histocompatibilidade (MHC) (THORSBY, 2009). Nos primórdios dos anos 60 os primeiros transplantes alogênicos ocorreram, com relatos de sucesso após infusão de medula em pacientes portadores de leucemia não linfoblástica, em sua primeira remissão. Desde então, evoluiu exponencialmente em suas indicações e resultados, configurando, em algumas patologias, o único recurso com possibilidade de cura, e sendo hoje realizado para tratamento de doenças hematológicas, malignas ou não, alguns tumores sólidos, doenças autoimunes e erros inatos do metabolismo (VOLTARELLI, PASQUINI, ORTEGA, 2010), conforme quadro 1.

Quadro 1 – Doenças comumente tratadas com transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH)

Transplante Autólogo
Neoplasias:
Mieloma múltiplo
Linfoma não- Hodgkin
Doença de Hodgkin
Leucemia mielóide aguda
Neuroblastoma
Câncer de ovário
Tumor de células germinativas
Outras doenças:
Doenças autoimunes
Amiloidose
Transplante Alogênico
Neoplasias:
Leucemia mielóide aguda
Leucemia linfoblástica aguda
Leucemia mielóide crônica
Síndromes mielodisplásicas
Doenças mieloproliferativas
Linfoma não-Hodgkin
Doença de Hodgkin
Leucemia linfocítica crônica
Mieloma múltiplo

Leucemia mielóide crônica juvenil
Outras doenças:
Anemia aplástica
Hemoglobinúria paroxística noturna
Anemia de Fanconi
Anemia Blackfan-Diamond
Talassemia major
Anemia falciforme
Imunodeficiência severa combinada
Síndrome Wiskott–Aldrich
Erros inatos do metabolismo

Fonte: (COPELAN, 2006)

2.2 Classificação

Podemos classificar o TCTH quanto ao objetivo do procedimento, o tipo de doador, a fonte da célula tronco a ser infundida no receptor (BARRIGA *et al.*, 2012) e a intensidade do regime de condicionamento.

2.2.1 Quanto ao objetivo

Quanto a finalidade, podemos citar 4 objetivos principais, conforme quadro 2:

Quadro 2 – Objetivos do TCTH

Objetivo do TCTH
Resgatar um paciente com câncer dos efeitos tóxicos das altas doses de quimio/radioterapia (autólogo ou alogênico)
Corrigir um defeito congênito ou adquirido nas células hematopoiéticas, substituindo-as pelas células do doador (alogênico)
Aumentar o controle de uma neoplasia através dos mecanismos efetores alloimunes da reação enxerto versus hospedeiro (alogenico)
Restaurar o sistema imune, abolindo a autoimunidade (autólogo ou alogênico)

Fonte: (BARRIGA *et al.*, 2012)

2.2.2 Quanto a fonte celular

As células tronco hematopoiéticas (CTHs), podem ser provenientes de três fontes principais, que são: Medula óssea (MO), sangue periférico (SP) e sangue do cordão umbilical e placentário (SCUP). Veja quadro 3:

Quadro 3 – Fontes de células tronco

Medula óssea, colhida por múltiplas punções e aspiração da crista ilíaca posterior (MO)
Sangue periférico mobilizado, obtido por leukaférese após administração de fator estimulante de granulócitos (SP)
Sangue do cordão umbilical e placentário, coletado durante o parto (SCUP)

Fonte: (BARRIGA *et al.*, 2012)

A Medula óssea (MO), considerada durante muitos anos como fonte principal de células CD34+, apresenta como desvantagem a necessidade de mais tempo para enxertia oferecendo um número de células inferior quando comparada ao sangue periférico, além do desconforto induzido pela coleta. Em doadores aparentados ou não, apresentando cem por cento de compatibilidade no HLA, resultados semelhantes são conseguidos com ambas as fontes. Em algumas doenças não malignas, particularmente na anemia aplástica grave, a medula óssea tem sido preferida, nos países de alta renda, apesar de resultados promissores com o sangue periférico (SCHREZENMEIER *et al.*, 2007). Essas células são obtidas por coleta do doador vivo, através de uma ou várias aspirações em crista ilíaca posterior superior. Criopreservação é a regra para TCTH autólogo, devendo ser evitada e usada somente em casos específicos nos transplantes alogênicos. Quando comparado ao uso de SP como fonte, o TCTH usando MO apresenta menor mortalidade não relacionada a recidiva (MNR), porém tem menor efeito enxerto versus tumor/leucemia/linfoma (RUGGERI *et al.*, 2016).

O Sangue periférico (SP), como fonte de células tronco hematopoiéticas, quando comparado à medula, oferece a vantagem de uma mais rápida recuperação da contagem de leucócitos e do sistema imune do receptor, além de taxas menores de falha de enxertia e rejeição ao enxerto. Entretanto esses benefícios se contrapõem a uma maior incidência de doença enxerto contra hospedeiro (DECH), particularmente DECH crônica, o que leva a alguns centros escolherem a medula como fonte principal (HUTCHINSON *et al.*, 2001).

Para coleta em SP, no intuito de aumentar o número de células CD34+, faz-se uso do fator estimulante de colônias (G-CSF), que induz a proliferação de leucócitos e liberação de proteases. As Proteases degradam as proteínas que ancoram as células tronco ao estroma da medula e associados aos mecanismos independentes das proteases, liberam as células para entrada na circulação (GULBAS, 2018).

A Mobilização de células CD34+ é potencializada quando o G-CSF é administrado após a quimioterapia. No transplante autólogo, essas células são congeladas a -120° C e posteriormente infundidas, após condicionamento. Essa fase de congelamento leva em média duas semanas, mas pode se estender por anos, mantendo a viabilidade das células, quando garantida a temperatura ideal (COPELAN, 2006). A criopreservação é feita com o uso de uma solução a base de Dimetilsulfóxido (DMSO), numa concentração que varia de 5 a 10%, com o objetivo de proteger e preservar as células das consequências indesejáveis do congelamento e formação de cristais de gelo após um determinado período de tempo (ABBRUZZESE *et al.*, 2013).

O Sangue de cordão umbilical e placentário (SCUP), usado pela primeira vez como fonte de células progenitoras para TCTH, na anemia de Fanconi, tornou-se uma alternativa útil e eficiente devido principalmente a dois fatores: alta capacidade proliferativa, o que favorece a enxertia, a despeito do número inferior de células, cerca de 1-log inferior ao SP e MO; e a plasticidade imune, que permite uma disparidade HLA mais ampla entre doador e receptor (GLUCKMAN, 1989; COHEN; NAGLER, 2004).

A População de células CD34+ obtidas por unidade de cordão, apresenta, quando comparada a medula ou sangue periférico, cerca de 20% da população de células nucleadas, o que compromete a evolução clínica, em termos de citopenia mais prolongada e enxertia tardia, com complicações infecciosas mais frequentes. Com base nessas informações, vários estudos têm sido realizados com o intuito de tornar o uso do SCUP mais factível e melhorar os resultados de enxertia. Tais técnicas, envolvendo uso de citocinas e bloqueio da diferenciação, visa a expansão clonal *ex-vivo* das células antes da infusão propriamente dita, no intuito de aumentar a população e otimizar a enxertia (BECNEL; SHPALL, 2018).

Em adultos o aumento de indicações para transplantes haploidênticos, principalmente naqueles receptores que não apresentam compatibilidade 10/10 na família, ou não aparentado, o uso do SCUP tornou-se uma opção de segunda escolha, dadas as limitações já descritas. Porém em receptores pediátricos, seu uso ainda está

indicado, devido, principalmente não se exigir um volume maior de células (PASSWEG, J. R. *et al.*, 2016).

Bancos de sangue de cordão umbilical e placentário (BSCUP) distribuídos ao redor do mundo, num total de 130 unidades públicas, oferecendo mais de 750.000 bolsas, contribuem de forma solidária e fazem parte de uma rede integrada, chamada NETCORD no intuito de alocar e disponibilizar CTHs nesse formato para transplante (OUDSHOORN *et al.*, 2006). No Brasil, o primeiro banco público foi inaugurado em 2001 e hoje a rede Brasilcord conta com 14 unidades públicas distribuídas em todo território nacional. A Rede privada conta com 19 bancos (ANVISA, 2020).

2.2.3 Quanto ao tipo de doador

SINGÊNICO: As CTHs são coletadas de um irmão com gemelaridade homozigótica; que apresenta identidade completa (10/10) no HLA;

AUTÓLOGO: As CTHs são coletadas do próprio paciente, após mobilização com fator estimulante de granulócitos (G-CSF) e posterior congelamento a -120°C para utilização a *posteriori*, conforme descrito previamente;

ALOGÊNICO: Um doador aparentado ou não, coleta e doa as CTHs. Nesse caso, o doador e o receptor podem apresentar compatibilidade total ou parcial no HLA, configurando-se como idêntico ou haploidentico respectivamente (LJUNGMAN *et al.*, 2010). A Histocompatibilidade doador-receptor, é uma das variáveis chaves no transplante. O Doador irmão HLA idêntico é a situação ideal, porém menos de 30% dos pacientes terão essa disponibilidade.

2.2.4 Quanto a intensidade do condicionamento

Condicionamento é o regime preparatório que é administrado aos pacientes submetidos ao TCTH antes da infusão das células tronco hematopoiéticas (CTHs), e objetiva, nas doenças malignas, erradicar a neoplasia, e de uma maneira geral, fornecer imunossupressão suficiente para garantir uma adequada enxertia e evitar rejeição e DECH. Além disso, cogita-se que esse regime facilita a formação de nichos na medula óssea do hospedeiro para as novas CTHs (CARRERAS *et al.*, 2018).

MIELOABLATIVO (MAC): Consiste em doses elevadas de quimioterapia usando um agente alquilante, e/ou irradiação corporal total (ICT), resultando em pancitopenia prolongada e geralmente irreversível a menos que a restauração da hematopoiese seja alcançada pela infusão das CTHs. Combinações de busufan/ciclofosfamida (BU/CY) ou ciclofosfamida/ICT são consideradas regimes mieloablativos. Outros agentes são introduzidos em altas doses, na intenção de potencializar os efeitos mieloablativos. São eles: melfalan, etoposide, thiotepa e dimetilbulsufan (GUILLERMO GARCIA-MANERO, HUI YANG, SHAO-QING KUANG, SUSAN O'BRIEN, DEBORAH THOMAS, 2005). Esse regime de condicionamento tem o objetivo de erradicar a doença através da dose citotóxica usada e oferece um menor risco de recidiva, porém apresenta uma maior toxicidade, com aumento da mortalidade relacionada ao transplante. É reservado para pacientes com idade abaixo de 55 anos, e sem comorbidades significativas avaliadas pelo índice de comorbidades no transplante de células tronco hematopoiéticas, o HCT-CI (SORROR *et al.*, 2005).

NÃO-MIELOABLATIVO: Esse é o tipo de condicionamento menos tóxico e que causa citopenia mínima, porém com efeito imunossupressor e imunoablativo suficientes para garantir eficiência na enxertia. Originalmente era usada ICT numa dose de 2 Gy associada a ciclosporina (CSA) e micofenolato mofetil (MMF), o tão conhecido Protocolo de Seattle, que posteriormente incorporou fludarabina 90mg (FLU) devido a alta incidência de falha de enxertia (MCSWEENEY *et al.*, 2001). Reservado para pacientes mais idosos e portadores de comorbidades, podendo ser usado para doenças malignas ou não.

INTENSIDADE REDUZIDA (RIC): Regime que utiliza quimioterapia / irradiação corporal total, em doses aproximadamente 30% mais baixas que o esquema mieloablativo, não comprometendo o resultado da enxertia e mantendo o efeito enxerto versus leucemia (NAKAMURA; FORMAN, 2014). Estudos iniciais mostravam queda da mortalidade relacionada ao transplante (MRT) em grupos específicos, porém com aumento da incidência de recidiva (IR).

Irradiação corporal total (ICT)

A Irradiação corporal total (ICT), utilizada em alguns centros, e sob algumas indicações, acompanha os regimes de condicionamento mieloablativos e de intensidade reduzida com a finalidade de potencializar os efeitos antitumorais, pois não está associada a resistência cruzada a quimioterapia, alcança áreas não afetadas por ela, e seus efeitos à massa tumoral independem do fluxo sanguíneo, metabolismo, absorção de droga ou biodistribuição (COPELAN, 2006).

Pacientes portadores de doenças mais agressivas, em que se objetiva uma citorredução mais efetiva são candidatos a esse procedimento, pelas suas características diferentes em relação a quimioterapia. Oferece distribuição homogênea da dose em todo o corpo, incluindo sítios pouco acessíveis a quimioterapia sistêmica, como testículos e sistema nervoso central (PAIX *et al.*, 2018).

A Dose da ICT clássica é de 12 Gy e possui um efeito mieloablativo e imunossupressor consideráveis garantindo enxertia em combinação com ótimo efeito antileucêmico. Essa dose é fracionada, em média, uma a duas vezes ao dia, num período de três a quatro dias antes do TCTH. Pacientes idosos, portadores de comorbidades e com patologias de comportamento mais indolente podem não se beneficiar da ICT nos esquemas mieloablativos, ou mesmo de intensidade reduzida, frente às complicações precoces e tardias, dentre elas pulmonares (25%), gastrointestinais, oftalmológicas e renais (CHENG; SCHULTHEISS; WONG, 2008). Nesses casos, opta-se por um regime de condicionamento alternativo, incluindo somente quimioterapia.

Índice de comorbidades relacionado ao transplante de células tronco hematopoiéticas (HCT-CI):

Desenhado para melhor definir comorbidades identificadas previamente, usando dados laboratoriais pré-transplante, investigando comorbidades relacionadas ao transplante e estabelecendo escores dantes ignorados, o HCT-CI (tabela 1), foi o primeiro sistema validado para uso específico nos transplantes alogênicos. Utilizando dezessete comorbidades, com pontuações de pesos diferentes, ele mostrou capturar mais adequadamente que seu antecessor, o índice de comorbidades de Charlson (CCI), as vulnerabilidades da população avaliada, identificando e incorporando condições clínicas crônicas importantes, na busca de integrar esses fatores em um novo sistema de escore na

avaliação da probabilidade de sobrevida após o TCTH, os riscos de morte global e mortalidade não relacionada a recidiva (SORROR *et al.*, 2005).

Nem todos os pacientes com indicação potencial para transplante halogênico estão clinicamente aptos ao procedimento. A Quimioterapia e radioterapia usadas antes (condicionamento) podem ter toxicidades graves. Funções cardíaca, respiratória, renal e hepática devem ser aceitáveis no sentido de tolerar os efeitos adversos de cada regime empregado. Eles devem estar livres de infecções ativas e apresentarem-se equilibrados do ponto de vista psiquiátrico para suportar longos períodos de acompanhamento intensivo. O limite superior de idade para elegibilidade é controverso, entretanto, é amplamente aceito que a idade biológica, ou fisiológica, é mais importante que a cronológica (MUFFLY *et al.*, 2014).

Baseado nisso, os centros de transplantes, na busca pela melhor e mais adequada indicação do procedimento, considerando a faixa etária, progressivamente mais elevada de candidatos, sem impor riscos que superem o benefício, estão fazendo uso do HCT-CI, associado a avaliação geriátrica compreensiva nos pacientes de idade mais avançada, particularmente naqueles acima de sessenta anos, no sentido de complementar e adquirir mais segurança no processo (BAZINET; POPRADI, 2019).

Tabela 1 – Índice de comorbidades relacionadas ao transplante de células tronco hematopoiéticas (HCT-CI)

Comorbidades	Escore HCT-CI
Arritmia	1
Doença cardiovascular	1
Doença inflamatória intestinal	1
Diabetes ou hiperglicemia induzida por esteroides	1
Doença cerebrovascular	1
Distúrbio psiquiátrico	1
Doença hepática leve	1
Obesidade	1
Infecção crônica	1
Doença reumatológica	2
Úlcera péptica	2

Doença renal	2
Disfunção pulmonar moderada	2
Tumor prévio	3
Cardiopatía valvar	3
Doença hepática moderada/severa	3
Disfunção pulmonar severa	3
Total	

Fonte: BLOOD, 2013

2.3 Fases do procedimento

2.3.1 Condicionamento

É a primeira fase do TCTH e consiste na administração de quimioterapia e/ou ICT.

As doses a serem utilizadas dependem do diagnóstico, estadiamento da doença, idade e comorbidades do paciente, conforme detalhado acima (CARRERAS *et al.*, 2018).

2.3.2 Infusão das CTHs

O Paciente recebe através de uma transfusão sanguínea as células progenitoras, armazenadas previamente ou não, dependendo da fonte e do doador determinado previamente.

2.3.3 Aplasia medular

É a fase de transição entre o condicionamento e o início da enxertia. Quanto mais prolongada essa fase, maior o aparecimento de complicações infecciosas, hemorrágicas e hidroeletrolíticas. Nessa fase, no caso dos transplantes alogênicos, inicia-se a imunossupressão, com o objetivo de minimizar o risco de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (ORLIC *et al.*, 2014).

2.3.4 Enxertia neutrofílica

Define o início da retomada da hematopoiese medular, caracterizada pela contagem de neutrófilos absoluta igual ou maior que 500 células /L. O Tempo médio para enxertia neutrofílica é de duas a três semanas após a infusão das CTHs e varia de acordo com a fonte celular utilizada, o volume de células infundido e a prescrição de fator estimulante de granulócitos. Após a enxertia neutrofílica e resolvidas possíveis complicações, o paciente recebe alta hospitalar e continua em acompanhamento ambulatorial (BAZINET; POPRADI, 2019).

2.4 Complicações

As complicações associadas ao TCTH são divididas em:

2.4.1 Agudas

RELACIONADAS A APLASIA E IMUNOSSUPRESSÃO: Sangramentos, infecções bacterianas e fúngicas, falha de enxertia;

EXTRAMEDULARES: Relacionadas ao condicionamento, como cistite hemorrágica, síndrome de obstrução sinusoidal (SOS), mucosite, pneumonite e/ou hemorragia alveolar; e

RELACIONADAS a DECH aguda (PATON; COUTINHO; VOLTARELLI, 2000).

2.4.2 Tardias

As complicações tardias compreendem principalmente a DECH crônica em suas variáveis apresentações envolvendo múltiplos sistemas, incluindo rins, pele, trato gastro intestinal, trato genital, tireóide, sistema cardiovascular, fígado e pulmões; as infecções virais (CMV, EBV, BKV), algumas anormalidades endocrinológicas, principalmente na população pediátrica, recidiva de doença e doença linfoproliferativa pós- transplante (PTLD).

2.5 A Lesão renal aguda (LRA)

É uma complicação pertinente ao longo de todas as fases do TCTH, podendo estar relacionada a toxicidade medicamentosa do condicionamento ou do tratamento de infecções associadas, virais ou bacterianas, microangiopatia trombótica associada ao transplante (MAT-AT), vasculopatia associada ao uso de profilaxia para DECH, principalmente os inibidores de calcineurina e alterações glomerulares com apresentação de síndrome nefrótica (TICHELLI, André *et al.*, 2009).

O Termo lesão renal aguda (LRA), têm preocupado clínicos, intensivistas e nefrologistas ao longo dos anos pela necessidade de uma definição clara ancorada em dados clínicos e laboratoriais que objetivamente identifiquem essa condição com acurácia e a classifiquem no sentido de auxiliar na avaliação do prognóstico e conduta terapêutica (KELLUM; BELLOMO; RONCO, 2008). Trata-se de uma situação de queda da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), de ocorrência súbita, ao longo de poucos dias, resultando em dificuldade na manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido básico do organismo, que pode se estender por dias a semanas, e evoluir com recuperação total ou parcial, ao longo de três meses, ou permanecer com deficiência, caracterizando-se como doença renal crônica (DRC) dialítica ou não, tendo causas variáveis (HALL, 2012).

A Importância da lesão renal aguda como entidade clínica assume magnificância quando se estuda suas causas e impacto no prognóstico da doença de base. Com uma prevalência de até 20% em pacientes internados, chegando a 50% quando considerados pacientes em unidade de terapia intensiva (UTI), acrescenta risco de morte considerável, principalmente naqueles indivíduos cuja necessidade de Terapia Renal Substitutiva se impõe. De custo elevado, apresenta impacto financeiro relevante, determinado pelo prognóstico da doença de base e pelas consequências a longo prazo de evolução para Doença Renal Crônica (LI; BURDMANN; MEHTA, 2013).

Quanto a fisiopatologia pode ser classificada como:

PRÉ- RENAL: Uma diminuição do fluxo plasmático renal, provocada por desidratação, hemorragia, vasoplegia ou diminuição do débito cardíaco, leva a uma retenção de líquidos e escórias do metabolismo, porém de fácil reversão, se corrigido o distúrbio básico, já que não existe, nesse momento, alteração estrutural do parênquima renal;

RENAL INTRÍNSECA: A Alteração ocorre no parênquima renal, seja ela de natureza isquêmica (necrose tubular aguda), inflamatória (nefrite tubulointersticial, glomerulite) ou tóxica (fármacos, toxinas, metais pesados) e;

PÓS-RENAL: Na vigência de disfunção de vias excretoras, seja a nível pielocaliceal, ureteral, vesical ou uretral, comprometendo a adequada drenagem de líquidos e metabólitos corporais, por obstrução intra ou extra luminal (litíase, trauma, tumores, hiperplasia prostática, fibrose retroperitoneal).

No transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), a ocorrência da LRA é convencionalmente definida como um declínio na função renal ocorrido dentro dos 100 primeiros dias após o procedimento. Essa janela de 100 dias na definição parece ser baseada em evidência empírica, porém, corroborando essa definição, estudos prévios mostraram uma frequência de LRA na ordem de até 69% em transplantes de células tronco hematopoiéticas do tipo alogênico, correlacionando-a não apenas como um fator de risco para disfunção renal subsequente, mas também associada a queda na sobrevida a curto e a longo prazo dos pacientes, dependendo de sua apresentação, se precoce ou tardia, e sua gravidade (SHINGAI *et al.*, 2015).

Tratando-se de um sistema de excreção de drogas e regulação da homeostase corpórea, os rins desempenham uma série de funções essenciais ao organismo, porém apresentam vulnerabilidade a processos peculiares do catabolismo e decorrentes de sua ultraestrutura delicada e multifuncional (HALL, 2012).

Muitos fatores relacionados ao receptor, na avaliação pré-infusão de células tronco hematopoiéticas, podem contribuir para a predisposição ao desenvolvimento de lesão renal aguda no paciente submetido ao TCTH. Dentre eles, os mais importantes são: O tipo de transplante, se autólogo, alogênico, aparentado ou não, o nível de identidade no sistema maior de histocompatibilidade (HLA), o tipo de condicionamento, se mieloablativo, de intensidade reduzida ou não mieloablativo, o uso ou não de irradiação do corpo total (ICT), a dose de crioprotetor de células armazenadas para posterior infusão, nos casos de transplante autólogo, idade, raça, índice de co-morbidades (HCT-CI), a necessidade e o tipo de imunossupressão, a doença de base e resposta à terapêutica prévia, tempo de doença, a taxa de recidiva e complicações clínicas inerentes ao processo de mieloablação e vulnerabilidade imunológica e metabólica (KAGOYA *et al.*, 2011).

Complicações no pós-transplante, a curto e médio prazo, como doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) aguda e crônica, microangiopatia trombótica

associada ao transplante (MAT-AT), infecções, síndrome da enxertia (SE), síndrome de obstrução sinusoidal (SOS), síndrome de lise tumoral (SLT), síndrome de derrame capilar, necessidade de uso de antimicrobianos e antifúngicos, tempo de internamento, data e sucesso na enxertia, são fatores que potencializam o risco de desenvolvimento de lesão renal aguda e contribuem para a sobrevida global e o risco de óbito não associado a doença (CALISKAN *et al.*, 2006).

As alterações histopatológicas renais descritas nesses pacientes estão presentes em vários compartimentos e consistem em comprometimento vascular (hipertensão, microangiopatia trombótica), glomerular (albuminúria, glomerulopatias), e tubulointersticial (RENAGHAN *et al.*, 2020), havendo, porém uma grande dificuldade na definição de tais alterações devido às limitações *in vivo* de se adquirir material para diagnóstico, considerando-se as anormalidades hematológicas que acompanham o processo. Nesse contexto, muitas das informações adquiridas são provenientes de achados de autópsia e de pacientes em fase tardia do TCTH que se apresentam com síndrome nefrótica (BEYAR-KATZ *et al.*, 2016). Diante disso, a apresentação clínica e laboratorial traz requisitos fundamentais para o diagnóstico precoce da LRA.

Para definição de lesão renal aguda (LRA) pós transplante de medula, consideram-se alterações na creatinina sérica ocorridas ao longo dos cem primeiros dias pós TCTH, conforme cada sistema de classificação de LRA, seja RIFLE, AKIN ou KDIGO. A incidência de lesão renal aguda, descrita na literatura, varia de 10-70% (HINGORANI, S., 2016).

Quando consideramos critérios como *Risk, Injury, Failure, Low and End stage* (RIFLE) ou *Acute kidney Injury Network* (AKIN), a incidência de LRA varia de 40-48% nos TCTH não mieloablativos, 62-66% nos mieloablativos e 10-19% nos autólogos. Há pouca diferença entre os scores na classificação. AKIN apresenta menor sensibilidade em identificar pacientes com LRA nos estágios precoces em todas as modalidades de TCTH, porém com sensibilidade equivalente ao RIFLE em fases mais avançadas da LRA. A Mortalidade dos pacientes com qualquer nível de LRA é de aproximadamente 54% nos mieloablativos, 48-50% nos não-mieloablativos e 11-20% nos autotransplantes (ANDO, M. *et al.*, 2010)..

De uma forma geral, quando a creatinina sérica dobra ou ocorre uma redução da taxa de filtração glomerular à metade (RIFLE “T”), ao longo dos cem primeiros dias do transplante, a prevalência reportada é de 15 a 60% mas é provável que ocorra em 33% dos pacientes (PARIKH, C. R.; COCA, 2006; SINGH *et al.*, 2013).

Um dos maiores estudos sobre receptores alogênicos mostrou que 1/3 dos pacientes dobraram sua creatinina ao longo dos cem primeiros dias, 10% triplicaram e 5% desenvolveram insuficiência renal necessitando de terapia dialítica (TASHKIN *et al.*, 2008). O risco de necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) varia de 0-30%, mas é diferente entre os grupos, sendo muito maior naqueles receptores submetidos a um regime de condicionamento mieloablativo comparados àquele cuja intensidade é reduzida.

Com relação ao prognóstico, há uma concordância entre a maioria dos trabalhos (LOPES *et al.*, 2006) (SADDADI, 2010), sobre o risco de morte muito mais elevado entre aqueles pacientes em uso de terapia renal substitutiva (TRS), chegando a atingir 80-100% de taxa de mortalidade. Há uma série de variáveis que impulsionam esse número, porém um dos parâmetros mais associados ao aumento desse índice é a sobrecarga hídrica ao longo do tratamento, a dificuldade no equilíbrio hidroeletrolítico e a necessidade de suporte ventilatório mecânico (SVM), ((SHINGAI *et al.*, 2015).

2.6 Fatores de risco para LRA

2.6.1 Regime de condicionamento

De rotina, um protocolo com doses elevadas é utilizado nos transplantes autólogos e alogênicos, configurando o regime mieloablativo (MAB), associado em alguns casos a radioterapia, a chamada irradiação corporal total (ICT). A incidência de LRA nos primeiros dias e semanas seguindo protocolo mieloablativo varia de 30-90%. É substancialmente maior nos pacientes submetidos a transplante alogênico e cerca de 33% necessitam de terapia de substituição renal (TRS). A mortalidade é 2 a 7 vezes maior quando comparados àqueles pacientes que não desenvolvem LRA, chegando a uma taxa superior a 80% naqueles em uso de TRS, provavelmente pela coexistência de lesão de múltiplos órgãos (ORLIC *et al.*, 2014)

2.6.2 Infecções

As Infecções, de etiologia bacteriana ou fúngica, estão associadas a alterações na função renal, tanto por suas repercussões hemodinâmicas e inflamatórias, desencadeadas pela síndrome séptica, como pela necessidade do uso de antimicrobianos nefrotóxicos, muitas vezes por longos períodos e em doses elevadas. No Período pré enxertia, essas infecções assumem um papel predominante, com um variável espectro de microorganismos se apresentando como protagonistas, mais particularmente, os cocos gram positivos associados a infecção de acessos venosos centrais, bacilos gram negativos, principalmente de origem gastrointestinal, favorecidos pela tempestade erosiva desencadeada pelos regimes mieloablativos e os fungos, principalmente *Candida sp.* e *Aspergillus*.

Pulmão e trato urinário acompanham esses sítios de acometimento iniciais. A Síndrome séptica se apresenta como um estado inflamatório com liberação de citocinas, vasoplegia sistêmica e queda do aporte sanguíneo a todos os órgãos e particularmente os rins, levando a disfunção orgânica progressiva, somados ao uso de antimicrobianos de amplo espectro, e com nefrotoxicidade não raramente substancial (SINGH *et al.*, 2013).

As Infecções virais estão entre as mais importantes causas de morbimortalidade após TCTH alogênico e sua incidência segue uma certa cronologia. Infecções por adenovírus, vírus sincicial respiratório e influenza são descritas em todas as fases pós TCTH. Herpes vírus simples (HSV-1 e HSV-2) são vistos no período pré-enxertia, enquanto citomegalovírus (CMV) e Herpes vírus humano tipo 6 (HHV-6) são mais frequentes no período pós enxertia precoce (até 3 meses). Todos esses patógenos, contribuem de forma substancial para depleção de volume por diarreia e, quando não tratados adequadamente levam a disfunção renal por isquemia e necrose tubular aguda (SAHIN *et al.*, 2016).

De particular interesse temos a infecção pelo BK-vírus, uma espécie de DNA vírus pertencente à família poliomia e que tem uma soroprevalência de >80% em doadores de sangue saudáveis, não estando associado a sinais e sintomas clínicos nessa população e permanecendo latente nas células uroteliais ao longo de sua vida (HIRSCH; STEIGER, 2003).

A Reativação clinicamente significativa da infecção latente pelo BK vírus ocorre em alguns indivíduos imunossuprimidos, tais como portadores de HIV e pacientes transplantados, e dentre esses os receptores de transplantes renais desenvolvem

complicações mais graves associadas a viremia por BK pós transplante, particularmente a nefropatia associada ao BK vírus (NABKV), que está associada, em casos mais graves, a perda do enxerto em poucos meses. Em receptores de TCTH, a cistite hemorrágica (CH) é uma manifestação clínica frequente associada ao BK vírus, podendo levar a obstrução do trato urinário e LRA pós-renal.

Virúria por BKV é encontrada em 50% dos receptores de TCTH, e altos níveis de virúria estão associados a uma maior frequência de CH. A predileção diferente por sítio de acometimento, dependendo do tipo de receptor de transplante, se renal ou TCTH, não é bem definido, apesar de ambos contribuírem para disfunção renal ao longo do tempo. Seu tratamento consiste principalmente de redução de imunossupressão e alguns antivirais como cidofovir e lenflunamida, com potencial nefrotóxico variável (POLYOMAVIRUS; ASPECTS, 2017).

2.6.3 Síndrome de obstrução sinusoidal (SOS)

Previamente conhecida como doença venooclusiva hepática (VOD), consiste em um estado de hipertensão portal agudo por lesão de células endoteliais e ativação de células estreladas, e é decorrente do uso de regimes de condicionamento mieloablativo, associado a irradiação corporal total (ICT) em doses superiores a 12Gy . Costuma se associar a diminuição da perfusão renal e a lesão tubular, representando um fator de risco independente para Lesão Renal Aguda. A presença de ambas as condições piora acentuadamente o prognóstico desses pacientes (MORI, Jinichi *et al.*, 2012).

Ocorre comumente dentro dos primeiros 30 dias pós TCTH e é definida clinicamente pela presença de icterícia, hepatomegalia dolorosa e anasarca. Tem uma incidência em torno de 10% em transplantes alogênicos, com uma frequência mais baixa em TCTH autólogo. A Lesão Renal Aguda (LRA) associada a SOS se expressa mimetizando uma Síndrome Hepato Renal, com fração de excreção de sódio baixa na urina, sumário de urina normal, seguido por azotemia. Os dados clínicos são fundamentais no diagnóstico e terapia, já que a biópsia hepática, de regra, não é realizada pelo risco de sangramento. Estudos prévios têm mostrado que a disfunção endotelial tem um papel fundamental no desenvolvimento da síndrome hepato renal e que a expressão do inibidor da ativação do plasminogênio do tipo 1 (PAI-1) pode se revelar como marcador da SOS (MIMA *et al.*, 2019).

A Doença venooclusiva hepática frequentemente evolui com falência de múltiplos órgãos e o prognóstico é dependente de sua gravidade, apresentando nos casos mais agressivos, uma mortalidade da ordem de 90% nos 100 primeiros dias pós TCTH (SINGH *et al.*, 2013).

2.6.4 Doença enxerto contra hospedeiro (DECH)

Presente nos receptores de transplantes alogênicos, representa uma série de mecanismos envolvidos na liberação de citocinas, ativação de células apresentadoras de antígenos, presença de linfócitos t citotóxicos e dano a células alvo da pele, trato gastrointestinal e fígado, e representa um fator de risco independente para o desenvolvimento de lesão renal aguda (MORI *et al.*, 2012; HINGORANI, S., 2016).

Costuma se apresentar clinicamente com alterações de enzimas hepáticas, vômitos e diarreia, além de alterações na função pulmonar e manchas na pele. Em modelos animais de TCTH alogênicos, o rim tem sido apontado como o alvo primário de DECH agudo. Em torno do D28 pós TCTH, infiltrados de leucócitos do doador, assim como linfócitos T CD3+, CD8+, CD4+ e macrófagos CD68+ expandindo-se para o interstício peritubular foram observados, resultando em capilarite peritubular, tubulite, glomerulite aguda e endarterite, expressando-se clinicamente com disfunção renal, níveis elevados de uréia sérica e de N-Acetyl--d-Glucosaminidase (NAG) urinário (KEMMNER; VERBEEK; HEEMANN, 2017).

Biomarcadores urinários como elafina, o Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), a Interleucina 6 (IL-6), e a Interleucina 15 (IL-15) estão associados ao desenvolvimento de albuminúria e proteinúria no D100 pós TCTH. Essas informações sugerem um mecanismo de lesão renal imune mediado e que se associam ao desenvolvimento de doença renal crônica (DRC) (HINGORANI, S. R. *et al.*, 2008).

2.6.5 Microangiopatia trombótica (MAT)

É uma complicação grave associada ao TCTH e pode afetar 20-30% dos receptores. A disfunção endotelial generalizada leva a anemia hemolítica microangiopática, ativação plaquetária e formação de trombos ricos em plaquetas dentro da microcirculação, provocando lesões em órgãos alvo, com prognóstico ruim, envolvendo principalmente os rins. Vários fatores relacionados ao doador, receptor e

eventos desencadeantes contribuem para a heterogeneidade na gravidade da doença, que varia de uma forma leve até uma doença fulminante, levando a morte. Os mais relevantes são: transplante alogênico, dose elevada de radiação, falta de proteção renal durante irradiação total do corpo, uso de condicionamento quimioterápico mais intensivo, uso de inibidores de calcineurina, ácido cis-retinóico, DECH grau 2-4, citocinas, cascata de coagulação alterada, uso de aminoglicosídeos, doador masculino/receptor feminino, infecções (aspergillus, adenovírus, CMV, BK vírus ou reativação de herpes vírus humano tipo 6), transplante com células do sangue periférico e condições não malignas (LASKIN *et al.*, 2011).

Parece haver uma certa superposição entre microangiopatia trombótica associada ao TCTH (MAT-AT) e a nefrotoxicidade pelos inibidores de calcineurina, já que ambos levam a microangiopatia trombótica renal, além de anemia hemolítica, trombocitopenia e problemas neurológicos, e embora os inibidores de calcineurina causem síndrome hemolítico urêmica / microangiopatia trombótica após transplante renal, eles não parecem ser uma causa primária de síndrome hemolítico urêmica nos receptores de TCTH e a microangiopatia trombótica pode se desenvolver na ausência dessas drogas. O Envolvimento de múltiplos órgãos se manifesta como hipertensão pulmonar, poliserosite, sintomas gastrointestinais, lesão do sistema nervoso central e disfunção renal (JODELE *et al.*, 2014).

O diagnóstico de MAT-AT é eminentemente histopatológico e consiste na presença de dano endotelial, levando a espessamento de vasos arteriulares e glomerulares, trombose, fragmentação de hemácias e edema de células endoteliais. Devido às condições críticas dos pacientes submetidos ao TCTH, costuma-se fazer o diagnóstico pela presença de esquizócitos, lactato desidrogenase elevado, lesão renal aguda, teste de Coombs negativo, disfunção do sistema nervoso central, anemia, trombocitopenia e haptoglobina diminuída (SINGH *et al.*, 2013).

2.6.6 Toxicidade por drogas

Sobre os fármacos nefrotóxicos, o uso dos mesmos em diversas etapas do processo, desde o condicionamento até a fase de recuperação da medula, representa uma agressão aguda e/ou contínua ao parênquima renal, promovendo danos ao interstício e aos vasos, além de alterações hemodinâmicas e inflamatórias causadoras de injúria.

Dentre esses, quimioterápicos, usados no condicionamento, antimicrobianos, antifúngicos, imunossupressores e imunoterápicos.

AGENTES ALQUILANTES: Compreendem um grupo de compostos capazes de adicionar um grupo alquila ao DNA, alterando ou evitando a duplicação celular. Usados em vários protocolos de condicionamento, temos a ciclofosfamida, o melfalam, busufan, BCNU e a carboplatina. Cada um contribui de forma e intensidade variável causando lesão renal. A Ciclofosfamida está associada a cistite hemorrágica através da toxicidade de seu metabólito, além da descrição de diabetes insipidus nefrogênico e síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (PERAZELLA; ROSNER, Mitchell H., 2018).

ANTIMETABÓLITOS: São compostos que inibem a função normal da célula, incluindo sua divisão. Exemplos clássicos são os análogos do ácido fólico (metotrexato) e os análogos da purina (fludarabina). A Precipitação nos túbulos distais de seu metabólito é o principal efeito nefrotóxico do metotrexato enquanto a fludarabina parece acometer mais o epitélio tubular proximal, tendo uma curva de biodisponibilidade e toxicidade variável (ARELLANO *et al.*, 2015).

INIBIDORES DE CALCINEURINA: Usados como profilaxia para DECH, o tacrolimus e a ciclosporina não são destituídos de efeitos tóxicos ao rim. Causam redução do fluxo plasmático renal desencadeando secreção de renina e levando a progressão da nefropatia. Níveis elevados de vasoconstritores, incluindo, tromboxano e endotelina, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e redução na liberação de vasodilatadores são propostos mecanismos da lesão renal (PRÓKAI *et al.*, 2016). A Microangiopatia trombótica também se insere como uma expressão de sua nefrotoxicidade.

ANTIMICROBIANOS/ ANTIFÚNGICOS: Como exemplo clássico de nefrotoxicidade temos os aminoglicosídeos (gentamicina, ampicacina), porém escoltados por anfotericina B, vancomicina, agentes usados em profilaxia de infecções como aciclovir, sulfametoxazol-trimetoprim, quinolonas dentre outros, cujo potencial lesivo está associado principalmente a dano tubular, na forma de nefrite túbulo intersticial ou deposição de cristais e metabólitos (MORALES-ALVAREZ, 2020).

2.6.7 Glomerulopatias

Algumas doenças glomerulares podem aparecer após o TCTH, relacionadas ou não à DECH. Dentre as mais frequentes, temos a nefropatia membranosa (64%) e a doença por lesões mínimas (19%), que podem se apresentar como uma síndrome nefrótica, porém há relatos de caso de glomerulonefrite membranoproliferativa, nefrite lúpica classe IV, glomeruloesclerose focal e segmentar (GESF) e nefropatia por IgA, todas essas podendo se apresentar com LRA e carregando fatores de risco para o desenvolvimento de doença renal crônica (TERRIER *et al.*, 2007).

2.7 Os rins

Os rins são órgãos responsáveis por uma série de funções essenciais ao organismo. Localizados sobre a parede posterior do abdome, no retroperitônio, no tecido conjuntivo extraperitoneal, um de cada lado da coluna vertebral, no nível das vértebras T XII a L III, medem cerca de 10 cm de comprimento, 5 cm de largura e 2,5 cm de espessura. Superiormente, os rins estão associados ao diafragma e inferior e posteriormente, têm relação com os músculos psoas maior medialmente e quadrado lombar .

O rim direito está relacionado com o fígado, o duodeno e o cólon ascendente, estruturas anteriores a ele, sendo separado do fígado pelo recesso hepatorenal. Uma pequena parte do polo superior é coberta pela glândula suprarrenal direita. O rim esquerdo está relacionado com o estômago, baço, pâncreas, jejuno e colo descendente. Embora sejam semelhantes em tamanho e forma, o rim esquerdo é um órgão mais longo e mais delgado do que o direito, e mais próximo da linha mediana. Além disso, devido sua relação com o fígado, o rim direito encontra-se 2,5cm mais baixo que o rim esquerdo. Fazem parte do sistema urinário, composto de dois rins, cada um contendo uma artéria, uma veia e um ureter, cuja função de condução da urina, é concluída após deságue na bexiga e saída para o exterior através da uretra (HALL, 2012).

Macroscopicamente, os rins apresentam uma porção externa, denominada córtex renal, e uma porção mais interna, a medula (Figura 1). O sangue circula entrando pela artéria renal, ramo da aorta, e saindo pela veia renal. Esses vasos, juntamente com o ureter compõem o hilo renal. A medula, situada na parte medial e central do órgão é formada pelas pirâmides, que são separadas por colunas. A ponta da pirâmide, conhecida

como papila renal, se conecta com os cálices renais, menores e maiores, que são responsáveis pelo deságue da urina no ureter (SIOUD, 2010).

De importância fundamental no equilíbrio hidroeletrólítico e ácido básico do organismo, os rins atuam de forma a manter um ambiente extracelular de excelência, através da excreção de produtos tóxicos do metabolismo, tais como, uréia, creatinina, ácidos não voláteis e outras substâncias; reabsorção de substâncias essenciais, como, sódio, cloreto, fósforo, bicarbonato, glicose e aminoácidos; manutenção do equilíbrio hemodinâmico através da regulação da concentração de sódio e água, contando, para isso, com o papel do sistema renina-angiotensina-aldosterona e, por fim, produção de hormônios que auxiliam na construção da hematopoiese, como a eritropoietina, e no metabolismo ósseo, com a ativação renal da vitamina D através da ação da 1-alfahidroxilase presente em grande quantidade em seu parênquima e que contribui de forma exuberante para o equilíbrio osteomuscular (KOEPPEN; STANTON, 2009).

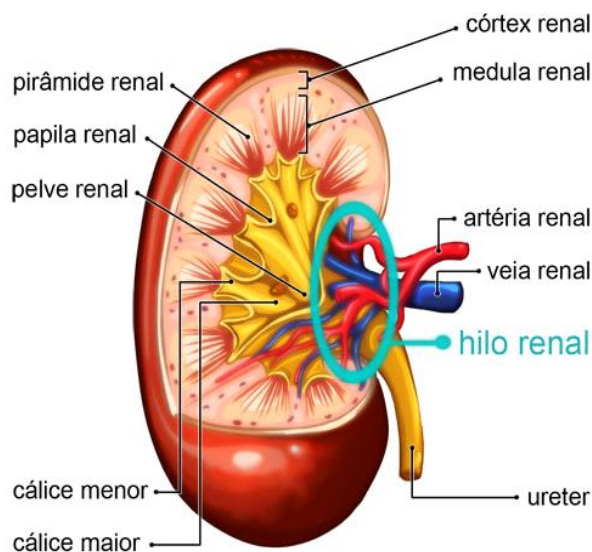


Figura 1 – Anatomia renal

Fonte: USP – edisciplinas.usp.br

A unidade básica morfofuncional do rim é o néfron, formado pelos corpúsculos de Malpighi (glomérulos) e pelos túbulos renais, dispostos ao longo do córtex e medula renais. Cada rim normal apresenta, em média, 1-1,2 milhões de néfrons. O Glomérulo consiste em um tufo de capilares, circundados pela cápsula de Bowman, que se encontram entre as arteríolas aferente e eferente. O Processo de filtração do sangue se

dá nesse componente, onde cerca de 180 litros do referido composto são processados diariamente e são liberados aos túbulos renais para reabsorção e secreção de várias substâncias em diferentes porções (KOEPPEN; STANTON, 2009).

A Divisão do néfron é baseada na morfologia, assim como nas características de permeabilidade e transporte de cada segmento. Assim temos: Glomérulo, túbulo contorcido proximal, alça de Henle, túbulo conector, túbulos coletores corticais e medulares (Figura 2). O Túbulo proximal e alça de Henle reabsorvem a carga de solutos e água filtrados, enquanto o néfron distal, particularmente os túbulos coletores, fazem ajustes finos na composição da urina, através da produção de hormônios que medeiam uma melhor absorção de água e eletrólitos. As ações coordenadas dos diversos segmentos do néfron contribuem para as quantidades adequadas de cada substância na urina. Isso representa três processos gerais: (1) filtração glomerular; (2) reabsorção da substância do líquido tubular de volta ao sangue; e (3) (em alguns casos) secreção da substância do sangue para o líquido tubular. Como um resultado desse processo, são formados, ao longo de 24 horas, em média 1.200 a 1800ml de urina, composta principalmente de água (95%), uréia, creatinina, ácidos, eletrólitos, dentre outras substâncias (KOEPPEN; STANTON, 2009).

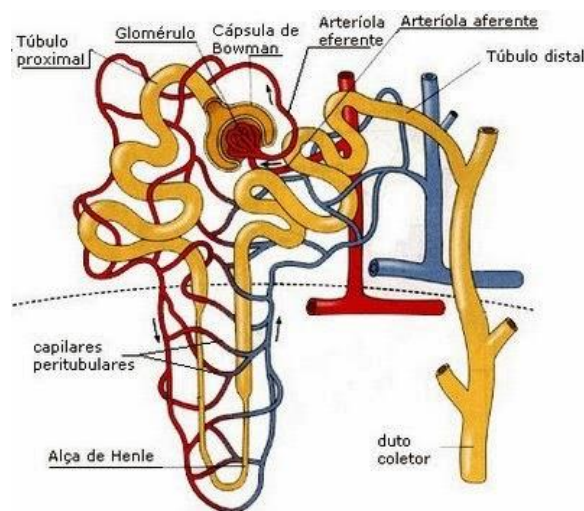


Figura 2 – O Néfron

Fonte: edisciplinas.usp.br

Como marcadores principais da função renal, temos a creatinina, inulina e cistatina C séricas. Produzida através da degradação da fosfocreatina, no músculo, numa taxa constante, filtrada em sua maior parte, e secretada em uma pequena quantidade, a

creatinina é utilizada universalmente como marcador de estimativa da taxa de filtração glomerular em várias equações, tais como Crockoft-Gault, CKD-Epi e MDRD, em adultos, e a fórmula de Schwartz em indivíduos menores de 18 anos (LEVEY; INKER, 2019).

2.7.1 Marcadores de lesão renal aguda

Creatinina e débito urinário são convencionalmente utilizados na avaliação da LRA, a partir de alterações em seus valores considerados normais, porém ao invés de ser um marcador de lesão, a creatinina é na verdade, uma ferramenta utilizada para medida da função renal através da quantificação de sua excreção em amostra de urina de 24 horas, ou estimativa pelo uso em equações conforme já referido anteriormente (HALL, 2012).

A Sensibilidade da creatinina e a especificidade do débito urinário como marcadores da LRA são baixas, considerando a rapidez de instalação e a ocorrência de condições de hipovolemia que levam a oligúria sem determinar dano renal. Apesar disso, os sistemas de classificação da LRA elaborados ao longo dos últimos 20 anos baseiam-se nas alterações séricas da creatinina e no débito urinário das últimas 6, 12 ou 24h (VENKATARAMAN; KELLUM, 2007) (KELLUM *et al.*, 2013).

Alguns avanços foram adquiridos ao longo dos últimos dez anos com a descoberta de biomarcadores de lesão renal aguda, com o potencial de melhorar sua abordagem diagnóstica e o tratamento. Porém, questionamentos ainda são pertinentes quanto à sensibilidade e especificidade desses compostos, facilidade e reprodutibilidade da coleta e análise, tempo de aparecimento e duração de sua permanência no plasma ou urina e a capacidade de prever a gravidade, resposta à intervenção e prognóstico da lesão renal aguda (URBSCHAT; OBERMÜLLER; HAFERKAMP, 2011).

Várias moléculas foram identificadas como marcadores promissores para detecção precoce de dano renal antes que ocorra o aumento da creatinina. Entretanto, limitações na especificidade, particularmente em condições de múltiplas comorbidades, e em alguns casos na sensibilidade, tornam seu uso limitado para propósito de pesquisa (RONCO; BELLOMO; KELLUM, 2019).

Moléculas como N-GAL (*Neutrophil gelatinase –associated lipocalin*), interleucina-18, L-FABP(*liver-type fatty acid binding protein*), KIM-1(*kidney injury molecule-1*),TIMP-2 (*tissue inhibitor of metalloproteinases-2*) e IGFBP7(*insulin-like*

growth factor binding protein 7) têm sido estudadas ao longo da última década na perspectiva de auxiliar o diagnóstico e intervenção precoce na lesão renal aguda. Dentre esses, o TIMP-2 e o IGFBP7, conhecidos como biomarcadores de parada do ciclo celular, foram incorporados ao primeiro teste diagnóstico para LRA aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) – o Nephrocheck, confirmando a importância da expressão desses compostos sob situações de stress que antecedem o dano renal (FAN *et al.*, 2019).

No TCTH, tentativas de correlacionar biomarcadores como N-GAL, cistatina C, MCP-1 (monocyte chemotactic peptide-1) e KIM-1 à presença de injúria renal têm sido realizadas em vários estudos, porém sem dados estatisticamente significativos que validem tais moléculas como específicos no diagnóstico ou prognóstico da lesão renal aguda associada ao procedimento em questão (BENOIT *et al.*, 2019).

Persistem, a despeito de estudos buscando moléculas novas e de maior legitimidade, o uso da creatinina e do débito urinário como coadjuvantes na identificação e estratificação da lesão renal aguda.

2.8 Classificação da lesão renal aguda

Durante anos, a LRA recebeu definições diversas, que variavam muito, e que dificultavam a análise da incidência e desfecho, além de provocar confusão na comparação entre os estudos. A Necessidade de uma padronização que agregasse baixo custo e complexidade, alta sensibilidade e especificidade, e boa correlação entre os estágios e o desfecho motivou a formação de um grupo de trabalho empenhado na criação de um sistema de classificação multidimensional que caracterizasse a gravidade da LRA.

Em 2002, o *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) juntou um grupo internacional de especialistas em Vicenza, na Itália, com o intuito de padronizar uma definição para lesão renal aguda (LRA). Essa definição e classificação, conhecida como RIFLE, um acrônimo de *Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease*, baseada na creatinina sérica e no débito urinário, identifica a LRA desde um aumento igual ou superior a 50% na creatinina sérica basal e/ou uma queda igual ou superior a 25% da TFG nos últimos sete dias, e/ou um débito urinário inferior a 0,5ml/kg/h nas últimas 6 horas, conforme mostra a tabela 2 (BELLOMO *et al.*, 2004).

Tabela 2 – Identificação e classificação da LRA segundo RIFLE

Classificação RIFLE	Critério TFG	Critério débito urinário
Risco (Risk)	Aumento SCr x1,5 ou diminuição da TFG > 25%	Diurese < 0,5 ml/Kq/h em 6h
Injúria (Injury)	Aumento SCr x2 ou diminuição da TFG > 50%	Diurese < 0,5 ml/Kq/h em 12h
Falência (Failure)	Aumento SCr x3 ou diminuição da TFG > 75% ou SCr > 4 mg/dl	Diurese < 0,3 ml/Kq/h em 24h ou anúria por 24h
Perda de Função renal (Loss)	Perda completa da função renal por > 4 semanas	
Estágio final de doença renal (End-stage kidney disease)	Necessidade de diálise por > 3 meses	

Fonte : www.sbn.org.br

Nos anos seguintes à publicação da classificação RIFLE, alguns estudos demonstraram um risco aumentado de morte com pequenas alterações na creatinina sérica. Em análise multivariada, um aumento de 0,3mg % na creatinina sérica associou-se a uma mortalidade 4 vezes maior, num estudo com 9.210 pacientes (CHERTOW *et al.*, 2005).

Diante disso, em 2007 o *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) reformulou o RIFLE, retirando as categorias L e E ligadas ao desfecho, trocando as categorias R, I e F por estágios 1, 2 e 3, retirando critérios de TFG e tornando o estágio 1 mais sensível com a mudança da alteração da creatinina em apenas 0,3mg% em relação a basal ao longo de 48 horas (MEHTA *et al.*, 2007). A Tabela 3 abaixo esclarece as mudanças.

Tabela 3 – Critérios AKIN para identificação e classificação da LRA

Estágios	Creatinina sérica	Diurese
Estágio 1	Aumento de 0,3 mg/dl ou aumento de 150-200% do valor basal (1,5 a 2 vezes)	< 0,5 ml/Kg/h por 6 horas
Estágio 2	Aumento > 200-300% do valor basal (> 2-3 vezes)	< 0,5 ml/Kg/h por > 12 horas
Estágio 3	Aumento > 300% do valor basal (> 3 vezes ou Cr sérica ≥ 4,0 mg/dl com aumento agudo de pelo menos 0,5 mg/dl)	< 0,3 ml/Kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas

Somente um dos critérios (Cr ou diurese) pode ser utilizado para inclusão no estágio. Pacientes que necessitem de considerados estágio 3, independente do estágio em que se encontravam no início da terapia dialítica.

Fonte: www.sbn.org.br

LRA: Lesão Renal Aguda AKIN: *Acute Kidney Injury Network*

Em 2012, visando uma melhor sensibilidade e padronização, as diretrizes do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), incorporaram os critérios RIFLE e AKIN, mantendo como identificação da LRA o aumento da creatinina basal igual ou maior que 0,3mg% em um período de 48h e > ou = a 50% que se mantivesse por um

período de 7 dias, com um débito urinário $<0,5\text{ml/kg/h}$ em 6h (RODRIGUES *et al.*, 2013).

Tabela 4 – Critérios de Classificação da LRA conforme KDIGO

Classificação	Creatinina sérica	Débito Urinário
1	Aumento $>0,3\text{mg/dl}$ na Cr sérica ou 1,5 a 1,9 x valor basal	$<0,5\text{ml/kg/h}$ em 6 horas
2	Aumento $>2-2,9$ x na Cr sérica basal	$<0,5\text{ml/kg/h}$ em 12 horas
3	Aumento >3 x na Cr sérica basal ou Cr sérica $>4\text{mg\%}$ com aumento =ou $>0,5\text{mg\%}$	$<0,3\text{ml/kg/h}$ em 24 horas ou anúria/12horas

Fonte: KDIGO (2012)

Atualmente o KDIGO é o sistema de definição e classificação da LRA mais amplamente aceito e utilizado nos estudos e na prática clínica. No entanto, ele evoluirá progressivamente à medida que diagnósticos mais rápidos sejam feitos e os subtipos de lesão renal aguda sejam melhor compreendidos (RONCO; BELLOMO; KELLUM, 2019).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Estudar a ocorrência de lesão Renal Aguda (LRA) em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) .

3.2 Específicos

- Caracterizar o perfil sócio demográfico (idade, sexo, escolaridade, profissão), clínico e laboratorial dos pacientes com lesão renal aguda pós transplante ;
- Identificar e estadiar a lesão renal aguda pós-TCTH através do KDIGO;
- Correlacionar KDIGO e RIFLE através do índice kappa;
- Associar a lesão renal aguda com as variáveis clínicas do paciente e aquelas relacionadas ao TCTH (tipo e tempo de doença, tratamento da doença de base, escore HCT-CI, tipo de transplante, tipo de mobilização, regime de condicionamento, fonte de células, uso de fármacos, tempo de enxertia, presença de comorbidades, antecedente de tabagismo complicações pós transplante, necessidade de terapias adicionais);
- Medir o tempo médio de instalação da lesão renal aguda pós TCTH e de recuperação da função renal;
- Associar o grau da lesão renal à sobrevida global e a sobrevida livre de eventos;
- Comparar a sobrevida de quem apresentou LRA com quem não apresentou
- Correlacionar a sobrevida ao tipo de tratamento usado, se conservador ou terapia renal substitutiva;
- Identificar possíveis escores que possam auxiliar na previsão e prevenção da lesão renal aguda nesse grupo de pacientes

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo com abordagem descritiva e analítica.

4.2 Local do estudo

O Estudo foi desenvolvido no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC), vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS), considerado de nível terciário, com atividades de alta complexidade, no setor de hematologia /hemoterapia, pioneiro na realização de transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) no estado do Ceará, desde setembro de 2008 e atualmente centro de referência no norte nordeste, com um volume de 60-80 procedimentos /ano, em transplantes autólogos, alogênicos e não aparentados.

4.3 Período do estudo

O Corte temporal analisado compreendeu o período entre janeiro de 2014 a dezembro de 2019, sendo a coleta de dados realizada entre julho e novembro de 2020.

4.4 Definição da população do estudo

Pacientes adultos e crianças, submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) no Hospital Universitário Walter Cantídio no período compreendido entre Janeiro de 2014 e Dezembro de 2019.

4.5 Critérios de inclusão

Todos os pacientes submetidos a TCTH no Hospital Universitário Walter Cantídio no período compreendido entre janeiro de 2014 e dezembro de 2019.

4.6 Critérios de Exclusão

Pacientes submetidos ao TCTH com histórico prévio e permanência de doença renal crônica estágio 5D (DRC-5D).

4.7 População e Amostra

Foram estudados todos os pacientes submetidos a TCTH no serviço de transplante de medula óssea do HUWC no período compreendido entre janeiro de 2014 e dezembro de 2019. A amostra correspondeu a toda população disponível, sendo que o cálculo amostral foi realizado considerando um erro amostral de 0,05 e um nível de significância 5%. No total, foram realizados 396 transplantes, entre autólogos e alogênicos, em 384 pacientes.

4.8 Aspectos Éticos

O Estudo atendeu aos critérios estabelecidos pela Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos respeitando-se os quatro princípios da bioética: Beneficência, não-maleficência, autonomia e justiça. Foi submetido à Plataforma Brasil e conseqüentemente ao comitê de ética em pesquisa em seres humanos (COMPEPE) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como instituição proponente e ao comitê do HUWC, como instituição coparticipante, tendo sido aprovado (Parecer Consubstanciado do CEP nº 4.023.370). A Coleta dos dados apenas foi iniciada após as aprovações regulatórias e éticas devidas, como a assinatura do termo de fiel depositário (ANEXO A) e aprovação do comitê de ética; e foi garantida a integridade dos documentos. Ademais, esse estudo propôs a isenção do termo de consentimento livre e esclarecido por se tratar de uma pesquisa documental e retrospectiva (ANEXO).

4.9 Coleta de Dados

Os Dados foram coletados por consulta aos prontuários multiprofissionais impressos e eletrônicos, plataforma Master de exames laboratoriais em sua forma digital e outros documentos que preenchiam critérios para inclusão de dados. As Informações

foram armazenadas em uma planilha de *Microsoft Excel*® versão 2013. O Período de coleta ocorreu entre julho e novembro de 2020, o que correspondeu a um tempo de seguimento que variou de 11 a 82 meses.

4.10 Variáveis Coletadas

Características sóciodemográficas e clínico /epidemiológicas dos pacientes: Idade, sexo, procedência, nível escolar, profissão, doença de base, presença de comorbidades, antecedente de tabagismo, tempo de diagnóstico, terapia da doença de base, terapia adicional, uso de hemoderivados, uso de antimicrobianos / antifúngicos, grau de incompatibilidade ABO, escore HCT-CI, TFG basal calculada através da equação CKD-EPI para indivíduos ≥ 18 anos e Equação Schwartz para indivíduos <18 anos.

Características laboratoriais dos pacientes: dosagem de uréia e creatinina séricas basais (D0 - TCTH) e dosagem de creatinina seriada do 1º. ao 100º. dia pós TCTH. As Dosagens de Creatinina sérica ocorreram sob demanda, sendo coletadas diariamente e denominadas conforme a seguinte nomenclatura de acordo com o período registrado : D0 –Basal , entre 0-30 d precoce , entre 31-60 d intermediária e entre 61-100 d tardia.

Características inerentes ao TCTH: Tipo de transplante, tipo de mobilização pré-transplante, tempo de enxertia, protocolo de condicionamento, fonte celular, parentesco do doador, tipo de condicionamento, tratamento pós -transplante, presença de MAT-AT, data de óbito, data de recidiva da doença, complicações precoces e tardias pós-transplante, presença de DECH, tipo de profilaxia para DECH, dose de DMSO.

4.11 Análise de Dados

Os Dados foram tabulados no *Microsoft Excel*® 2016 e exportados para o Software R versão 4.0.3, no qual as análises foram realizadas adotando uma confiança de 95%. As variáveis categóricas foram analisadas com cálculo de frequência absoluta e relativa. E para variáveis quantitativas foi feito cálculo de média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartilico quando os dados não são normais, além de mínimo e máximo.

A Creatinina sérica foi usada como marcador da função renal no tempo Zero do TCTH e ao longo dos 100 primeiros dias pós-transplante, sendo considerada precoce nos 1os. 30 dias (d0-d30), intermediária entre 31-60d e tardia entre 61-100d. Para

estimativa da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), optamos pelo uso da fórmula CKD-EPI para indivíduos ≥ 18 anos, e equação de Schwartz para indivíduos < 18 anos.

A Comparação das quatro medidas da TFG ao longo do tempo foi feita através do teste de ANOVA para dados repetidos ou teste de Friedman, no caso de não normalidade.

Para identificação da Lesão Renal Aguda, foi utilizado o sistema KDIGO, considerando uma elevação \geq ou $>$ que $0,3\text{mg\%}$ no valor da creatinina sérica basal ao longo das últimas 48h, ou um aumento de 1,5 -1,9 vezes o nível sérico basal que se mantivesse ao longo dos últimos sete dias, e/ou um débito urinário $< 0,5\text{ml/kg/h}$ em 6 horas consecutivas. Para efeito comparativo usamos também o sistema RIFLE, cujo critério para identificação da LRA baseia-se numa elevação da creatinina sérica basal em 50% ou mais ou numa queda de 25% da TFG, ocorrida em menos de 7 dias. Nos indivíduos < 18 anos utilizamos o pRIFLE (RIFLE pediátrico), que se baseia numa queda da taxa de filtração glomerular maior que 25% e/ou um débito urinário menor que $0,5\text{ml/kg/h}$ em 8 horas.

O Coeficiente Kappa, que consiste numa medida de concordância entre dois observadores ou dois instrumentos que classificam uma série de unidades observacionais conforme as classes de uma variável qualitativa, foi utilizado para avaliar o nível de concordância dos sistemas RIFLE e KDIGO na identificação da lesão renal aguda.

A Associação das variáveis com a presença de Lesão Renal Aguda foi realizada, no caso de variáveis categóricas nominais, através do Teste Qui-quadrado de independência ou teste exato de Fisher 2×2 . Para quantificação das associações utilizou-se o cálculo do risco relativo com intervalo de confiança de 95%. Em variáveis quantitativas ou ordinais considerou-se o Teste t de Student, ou teste de Mann-Whitney quando os dados fossem não normais, isto é, não seguissem distribuição normal gaussiana. (Teste de normalidade usado foi Shapiro Wilk e teste de homogeneidade de variâncias foi o teste de Bartlett).

A Análise do impacto da Lesão Renal Aguda e de outras variáveis no tempo de sobrevivência dos pacientes submetidos ao TCTH foi realizada através da Curva de sobrevivência de Kaplan-Meyer e o teste de log rank.

5 RESULTADOS

5.1 Amostra do estudo

No período de janeiro de 2014 a dezembro de 2019 foram realizados 396 transplantes de células tronco hematopoiéticas (TCTH) no Hospital Universitário Walter Cantídio. Desses, cinco foram excluídos do estudo por apresentar doença renal crônica dialítica. Assim, a amostra final para análise da lesão renal aguda (LRA) foi de 391 TCTHs (Figura 3).

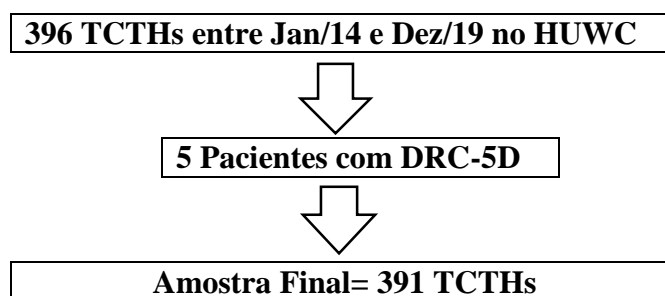


Figura 3 – Definição da amostra de acordo com os critérios de inclusão e exclusão

A Amostra de 391 TCTHs correspondeu a um número total de 379 pacientes, pois tivemos 12 pacientes que se submeteram a dois TCTHs no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2019.

5.2 Características sócio-demográficas

Os pacientes do estudo eram predominantemente do sexo masculino (54,99%), com uma mediana de idade de 47 anos, sendo o paciente de menor idade transplantado de 13 anos e o de maior idade de 74 anos. Treze pacientes tinham entre 13 e 17 anos. A Rede pública de atendimento em serviços de saúde contribuiu com 224 receptores (57,29%), e mais da metade (54,22%) possuíam nível fundamental de escolaridade, conforme tabela 5.

Tabela 5 – Características sócio-demográficas dos pacientes submetidos ao TCTH no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) no período compreendido entre janeiro /2014 e dezembro/2019

Variáveis	n	%
Sexo		
Feminino	176	45,01
Masculino	215	54,99
Total	391	100
Procedência		
Rede pública	224	57,29
Rede privada	29	7,42
ICC	85	21,74
Outro Estado	21	5,37
CARIRI	28	7,16
Sem informação	4	1,02
Total	391	100
Nível escolar		
Ensino Médio	126	32,23
Fundamental	212	54,22
Superior	40	10,23
Sem informação	13	3,32
Total	391	100
Idade		
Mediana	47	
IIQ	23	
Mínimo	13	
Máximo	74	

Nota: Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual

Unidade amostral= Paciente ICC: Instituto do Câncer do Ceará IIQ: Intervalo Interquartil

Fonte: Serviço de Hematologia do HUWC

Em Relação às comorbidades, verificou-se que 164 pacientes apresentavam alguma comorbidade ao ser submetido ao TCTH, o que corresponde a 41,94% da amostra, e desses, 147 (89,63%) apresentavam até 2 comorbidades e 15 (9,15%) apresentavam 3 ou mais comorbidades. Dentre as comorbidades mais prevalentes, destacou-se a Hipertensão Arterial, presente em 89 pacientes (54,27%) de um total de 164. Diabetes Mellitus estava presente em 25 receptores (15,24%). Doença Renal Crônica não dialítica, dislipidemia e hipotireoidismo apresentaram uma prevalência muito próxima de (7,92%), (9,75%) e (9,75%) respectivamente. Lítíase renal foi a comorbidade menos prevalente nos pacientes em estudo, conforme tabela 6. E um total de 25,61% registrou algum tipo

de comorbidade que não constava nas mencionadas anteriormente. Noventa e dois pacientes tinham antecedente de tabagismo , representando 23,53% da amostra.

Tabela 6 – Comorbidades dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC de janeiro/2014 a dezembro/2019

Comorbidades	n	%
HAS	89	54,27
Miscelânea	42	25,61
DM	25	15,24
DRC	13	7,93
Hipotireoidismo	16	9,76
DLP	16	9,76
Hepatite B	10	6,10
TVP	10	6,10
Antec. LRA	9	5,49
Litíase renal	6	3,66

Nota: Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual

Unidade amostral= Paciente

HAS:Hipertensão Arterial; DM:Diabetes Mellitus; DRC:Doença Renal Crônica;

DLP: Dislipidemia; TVP:Trombose Venosa Profunda; LRA: Lesão Renal Aguda

Fonte: Serviço de Hematologia do HUWC.

Analisando a doença de base dos pacientes submetidos ao TCTH, verificamos que a doença mais prevalente é o mieloma múltiplo (MM), presente em 35,04% dos transplantados, seguido de leucemias (agudas e crônicas) com 23,01%, e Linfomas com 28,39%. As demais doenças prevaleceram em menos de 2%, cada uma, e menos de 6% do total. Veja gráfico 1.

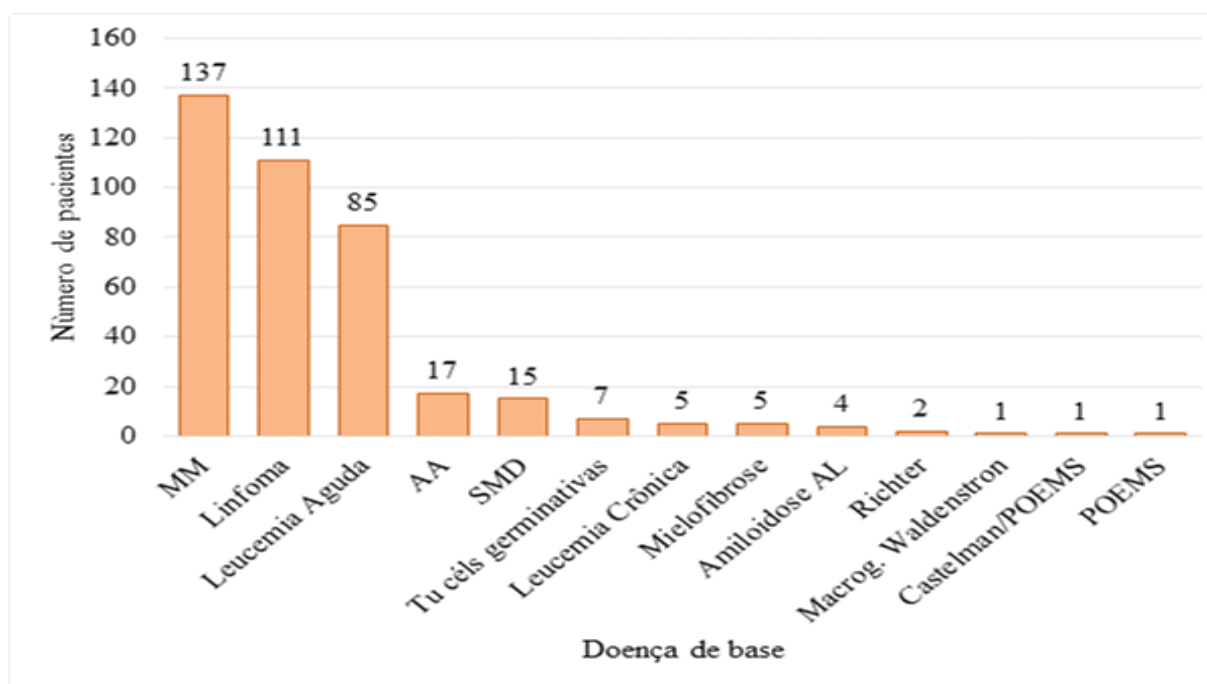


Gráfico 1 – Doença de base dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de janeiro/2014 a dezembro/2019

Nota: Dados expressos em frequência absoluta

Unidade amostral: Paciente MM : Mieloma múltiplo AA: Anemia aplástica

POEMS: Polineuropatia, Endocrinopatia, *Monoclonal gamopathy* e esplenomegalia

SMD: Síndrome mielodisplásica

Fonte : Serviço de Hematologia do HUWC

Tabela 7 – Terapia da doença de base dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019

Variáveis	n	%
Terapia doença de base		
Até 2 esquemas de tratamento	308	78,77
3 ou mais esquemas de tratamento	76	19,44
Sem informação	7	1,79
Total	391	100

Nota: Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual

Unidade amostral= Paciente

Fonte: Serviço de Hematologia do HUWC

Os pacientes apresentaram uma variabilidade ampla no tipo de terapia da doença de base e na quantidade de esquemas de tratamento ao qual foram submetidos antes do transplante. Verificamos que 78,77% dos pacientes receberam até dois protocolos de tratamento para sua doença, totalizando 308 casos, enquanto que 19,44%,

tiveram que receber 3 ou mais esquemas quimioterápicos em busca de remissão de sua patologia e subsequente TCTH (Tabela 7).

Além da terapia convencional da doença de base, alguns pacientes fizeram terapia adicional (TA), como inibidores de osteólise e radioterapia. Cento e cinquenta e um pacientes fizeram uso de TA, sendo a radioterapia a mais utilizada, com 55,63% de prevalência. Outras formas de terapia contribuíram com 20%, em 30 pacientes (Tabela 8).

Tabela 8 – Terapia adicional (TA) da doença de base dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019

Variáveis	n	%
Terapia adicional		
Sim	151	38,62
Não	234	59,85
Sem informação	6	1,53
Total	391	100
Tipos de terapia (N = 152)		
Radioterapia	84	55,63
Inibidores Osteólise	58	38,41
Outro	30	20

Nota: Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual

Unidade amostral= Paciente

Fonte: Serviço de Hematologia do HUWC

O Tempo de doença desde o diagnóstico até a realização do TCTH apresentou uma variabilidade ampla, com uma mediana de 19 meses, porém com um tempo máximo de 168 meses e um tempo mínimo de 3 meses.

Considerando o tipo de TCTH ao qual cada paciente foi submetido, tivemos no total de 391 transplantes avaliados, a realização de 264 Transplantes autólogos (67,52%) e 127 transplantes alogênicos (32,48%). Nos transplantes alogênicos, observou-se que 106 (83,46%) foram de doadores aparentados, dos quais 12 (9,45%) eram haploidênticos; e 21(16,54%) foram de doadores não aparentados. Como doadores aparentados, irmão/irmã prevaleceu em 81,10% das doações de célula tronco hematopoiética. Em relação a fonte celular utilizada, a maioria (83,46%) foi proveniente do sangue periférico (SP), ao passo que a medula óssea (MO) apenas foi coletada para transplante em 21 doadores(16,54%).

Os protocolos de condicionamento aos quais os pacientes foram submetidos foram mieloablativos (MAB) em 331 casos (84,65%) , de intensidade reduzida (RIC) em

55 e somente 1 registro de não mieloablativo (NMAB). Em 4 pacientes essa informação não foi bem esclarecida (Tabela9). Nenhum paciente transplantado nesse período (jan/14 a dez/19) recebeu irradiação corporal total (ICT) como parte do protocolo de condicionamento.

Tabela 9 – Informações inerentes ao tipo de TCTH realizado no HUWC no período de janeiro/2014 a dezembro/2019

Variáveis	n	%
Tipo de transplante		
Autólogo	264	67,52
Alogênico	127	32,48
Total	391	100
Transplante alogênico		
Aparentado	106	83,46
Não aparentado	21	16,54
Total	127	100
Transplante Haploidêmico		
Sim	12	9,45
Não	115	90,55
Total	127	100
Doador		
Irmã	49	38,58
Irmão	54	42,52
Mãe	2	1,57
Não Aparentado	21	16,54
Pai	1	0,79
Total	127	100
Fonte Celular		
Medula óssea (MO)	21	16,54
Sangue periférico (SP)	106	83,46
Total	127	100
Mieloablativo (MAB)		
Não	1	0,26
Sim	331	84,65
Intensidade reduzida (RIC)	55	14,07
Sem informação	4	1,02
Total	391	100

Nota: Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual

Unidade amostral= Paciente

Fonte: Serviço de Hematologia do HUWC

Ainda sobre o TCTH alogênico, encontramos que 73 pacientes (57,34%) receberam células tronco de doadores do tipo isogrupo, ou seja sem incompatibilidade ABO/Rh, enquanto que 50 pacientes (39,37%) apresentavam uma incompatibilidade

ABO/Rh maior ou menor e em apenas 3 (2,37%) essa incompatibilidade foi bidirecional (tabela 10).

Tabela 10– Grau de incompatibilidade ABO D/R dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de janeiro/2014 a dezembro/2019

Variáveis	n	%
ABO D / R incompatibilidade		
Bidirecional	3	2,36
Isogrupo	73	57,48
Maior	19	14,96
Menor	31	24,41
Sem informação	1	0,79
Total	127	100

Nota: Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual

Unidade amostral= Paciente

D/R= Doador/Receptor

Fonte: Serviço de Hematologia do HUWC

Nos transplantes autólogos, a mobilização permite a obtenção da célula tronco hematopoiética (CTH) do próprio paciente para posterior infusão após o condicionamento. Encontramos o registro de 260 pacientes (98,48%) submetidos a algum tipo de mobilização. Em 175 pacientes (67,31%) a coleta da CT ocorreu de forma efetiva com apenas 1 mobilização. Em 75 pacientes (28,85%), foi necessária mobilização com dois fármacos e em 10 pacientes (3,85%) somente foi obtido material adequado para TCTH após uso de 3 fármacos. G-CSF, Vinorelbine e Plerixafor foram os fármacos utilizados em ordem de prioridade para mobilização e coleta da CTH, sendo que G-CSF foi administrado a 98,46% dos pacientes e Plerixafor a 10,77%.

No condicionamento, os protocolos mais administrados foram melfalan na concentração de 200mg/ (MEL200) em 27,37% da amostra, seguido de bulsufan/fludarabina (BuFlu) em 16,11% e BEAC (BCNU, etoposide, citarabina e ciclofosfamida) em 10,49%. Melfalan em concentração de 140mg/m²(MEL140), considerado como de intensidade reduzida (RIC), foi indicado a receptores considerados de risco de desenvolver maiores complicações com o regime mieloablativo e cujo número somou 35 pacientes (8,95%), conforme gráfico 2.

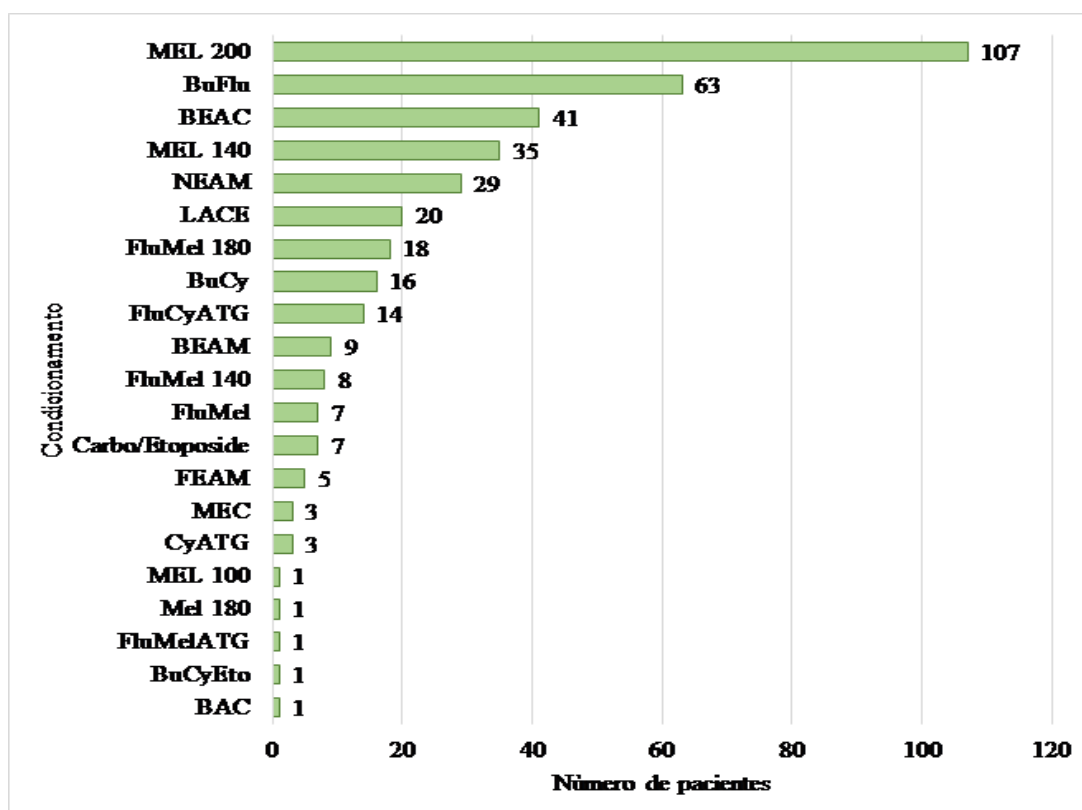


Gráfico 2 – Tipos de condicionamento dos Pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de janeiro/2014 a dezembro/2019

BAC: Beceno+Ara-C+Ciclofosfamida BEAC: BAC+ Etoposide BEAM: Beceno+Etoposide+Ara-C+Melfalam BuCy: Busufan+Ciclofosfamida BuCyEto: Busufan+Ciclofosfamida+Etoposide BuFlu: Busufan+fludarabina Carbo/Etoposide: Carboplatina+Etoposide CyATG: Ciclofosfamida+Timoglobulina FEAM: Fotermustina+Etoposide+Ara-C+Melfalam MEL: Melfalam FluMel: Fludarabina+Melfalam LACE: Lomustina+Ara-C+Ciclofosfamida+Etoposide NEAM: Novantrone+Etoposide+Ara-C+Melfalam FluCyATG: Fludarabina+Ciclofosfamida+Timoglobulina MEC: Mitoxantrona+Etoposide+Citarabina

Tabela 11 – Tempo de enxertia dos pacientes submetidos ao TCTH no período de janeiro/2014 a dezembro/2019.

Estatística	Tempo de enxertia (dias)
Mediana	11
IIQ	4
Mínimo	8
Máximo	31

Nota: Dados expressos em tempo(dias) IIQ: Intervalo interquartílico

Unidade amostral: Evento

Fonte: Serviço de Hematologia do HUWC

O Tempo de enxertia mediano, ou seja, o tempo que a medula levou para dar indícios de seu funcionamento, foi de 11 dias, com intervalo interquartílico de 4 dias. O tempo mínimo foi de 8 dias e o máximo foi de 31 dias (tabela 11). Ao longo desse período os pacientes desenvolveram aplasia da medula, inerente ao processo de condicionamento

cuja necessidade para transfusão de hemoderivados ocorreu em 82,10% dos casos, como visto na tabela 12. Desses, 99,69% foram transfundidos com concentrados de plaquetas e 40,19% receberam concentrados de hemácias.

Tabela 12 – Uso de hemoderivados nos pacientes submetidos ao TCTH no período de janeiro/2014 a dezembro/2019

Transf. Hemoderivados	n	%
Sim	321	82,10
Não	63	16,11
Sem informação	7	1,79
Total	391	100
Tipos de hemoderivados	n	%
Hemácias	129	40,19
Plaquetas	320	99,69

Nota: Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual

Unidade amostral= Paciente

Fonte: Serviço de Hematologia do HUWC

Ao longo do período de aplasia e nos primeiros dias após a enxertia, os pacientes apresentam vulnerabilidade maior a complicações infecciosas, sendo necessário uso profilático de fluconazol., levofloxacina, aciclovir e sulfametoxazol-trimetoprim. Estes fármacos são iniciados no início do condicionamento e se estendem por períodos variados. Sulfametoxazol-trimetoprim é mantido por 6 meses, aciclovir por um ano, levofloxacino e fluconazol até a data da enxertia. Nesse estudo todos os pacientes receberam a profilaxia descrita.

Além do uso profilático, os pacientes do estudo fizeram uso de vários antimicrobianos como terapia para infecções vigentes e neutropenia febril, evento mais prevalente e que ocorreu em 257 pacientes (76,72%), seguido de mucosite em 36,41% e Sepsis/Choque séptico em 45 pacientes (13,43%). No total 316 pacientes receberam em algum período do internamento alguma terapia antimicrobiana, o que representa 80,05% do total, e o fármaco dessa categoria mais comumente usado foi piperacilina-tazobactam (84,98%), seguido de meropenem e vancomicina, em 54,95% e 24,92% dos casos, respectivamente. Entre os antifúngicos, prevaleceu o uso do voriconazol em 43 pacientes (13,74%), e anfotericina B em 14 pacientes (4,47%). Ressalte-se o fato de que 212 pacientes (67,73%) fizeram uso de até 2 antimicrobianos ao longo da internação, enquanto que 101 pacientes necessitaram da administração de 3 ou mais classes de antimicrobianos para controle do quadro infeccioso em vigor, o que equivale a 32,27% do total, conforme o gráfico 3.

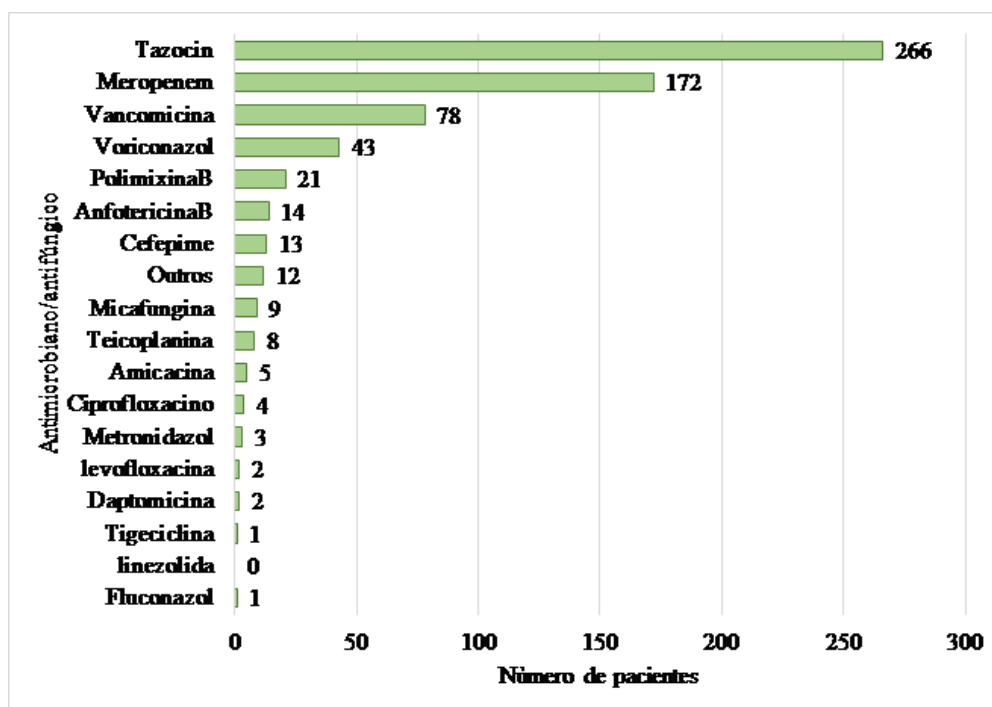


Gráfico 3 – Antimicrobianos e/ou antifúngicos usados pelos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de janeiro/2014 a dezembro/2019

Nota: Dados expressos em forma de frequência absoluta

Unidade amostral= Evento

Fonte: Serviço de Hematologia do HUWC

Ainda sobre os eventos precoces, houve o registro de outras ocorrências, como diarreia, citomegalovirose, fungemia/aspergilose, infecção por BK vírus, síndrome de obstrução sinusoidal, DECH agudo, congestão pulmonar, síndrome da enxertia e infecção por Epstein Bar. Outras ocorrências, de menor prevalência, quando somadas, estiveram presentes em 23,88% dos pacientes, conforme tabela 13.

Tabela 13 – Eventos ocorridos ao longo da internação nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de janeiro/2014 a dezembro/2019

Eventos	n	%
Neutropenia Febril	257	76,72
Miscelânea	80	23,88
Mucosite Grau I	62	18,51
Sepse - Choque Séptico	45	13,43
Citomegalovirose	26	7,76
Diarreia	25	7,46
Mucosite Grau III	25	7,46
Mucosite Grau II	24	7,16
Síndrome da enxertia	17	5,07
Mucosite Grau IV	11	3,28

Inf. Acesso Venoso Central (HC +)	10	2,99
Infecção por BK Vírus	9	2,69
Fungemia - Aspergilose pulmonar	9	2,69
Congestão pulmonar	6	1,79
Pneumonia	6	1,79
Sind. de obstrução sinusoidal (SOS)	5	1,49
Arritmias	4	1,19
DECH Agudo	4	1,19
Infecção por vírus Epstein Bar	4	1,19
Infecção urinária	3	0,90
Síndrome da infusão	1	0,30

Nota: Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual

Unidade amostral= Evento

DECH: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro HC+: Hemocultura positiva

Fonte: Serviço de Hematologia do HUWC

Quando analisamos os fármacos utilizados para profilaxia da doença enxerto contra hospedeiro (DECH), verificamos que cento e quinze pacientes (90,55%) fizeram uso de ciclosporina e o metotrexate, sendo esses os mais amplamente utilizados (97,39%) e (90,43%), seguidos por micofenolato mofetil (24,35%) e ciclofosfamida (9,57%). Sirolimus e tacrolimus foram pouco utilizados e metilprednisolona foi utilizada em apenas um caso, conforme a tabela 14.

Tabela 14 – Profilaxias para DECH administradas aos pacientes submetidos ao TCTH no período de janeiro/2014 a dezembro/2019

Tipos de Profilaxias para DECH	n	%
Ciclosporina	112	97,39
Methotrexate	104	90,43
Micofenolato mofetil	28	24,35
Ciclofosfamida	11	9,57
Sirolimus	9	7,83
Metilprednisolona	2	1,74
Basiliximab	2	1,74
Prednisona	1	0,87
Tacrolimus	1	0,87

Nota: Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual

Unidade amostral= Evento DECH: Doença do enxerto contra o hospedeiro

Fonte: Serviço de Hematologia do HUWC

Analisando as complicações pós TCTH, observamos que apenas 4 pacientes apresentaram doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) precocemente, enquanto 32 pacientes (25,20%) a desenvolveram ao longo dos 100 primeiros dias. DECH crônico

ocorreu em 46 pacientes, o que correspondeu a 36,22% de todos os pacientes transplantados do tipo alogênico (tabela 15).

Em relação a outras complicações inerentes aos transplantes alogênicos, podemos ver que 18 dos 127 pacientes, desenvolveram Microangiopatia Trombótica associada ao transplante (MAT-AT), o que corresponde a 14,17%. Ciclosporina esteve associada a MAT em 11 dos 18 pacientes (61,11%), comprovada com resolução do quadro após suspensão e substituição do fármaco por outro tipo de profilaxia pra DECH.

Tabela 15 – Ocorrência de eventos precoces e DECH nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de janeiro/2014 a dezembro/2019

Variáveis	n	%
Complicações pos - TCTH		
Sim	335	85,68
Não	47	12,02
Sem informação	9	2,30
Total	391	100
Uso de Profilaxia para DECH		
Sim	115	90,55
Não	3	2,36
Sem informação	9	7,09
Total	127	100
DECH Agudo		
Sim	32	25,20
Não	88	69,29
Sem informação	7	5,51
Total	127	100
DECH Crônico		
Sim	46	36,22
Não	74	58,27
Sem informação	7	5,51
Total	127	100

Nota: Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual

Unidade amostral= Evento

DECH: Doença do enxerto contra o hospedeiro

Fonte: Serviço de Hematologia do HUWC

Ainda, em relação aos transplantes alogênicos, observou-se que 52 pacientes (40,94%) necessitaram de tratamento complementar para a doença após o TCTH. Desses, os mais utilizados foram a imunoterapia e o hipometilante (VIDAZA), os quais tiveram 15 e 14 observações, respectivamente, o equivalente a 28,85 e 26,92% do total de pacientes que necessitaram de tratamento pós transplante (gráfico 4).

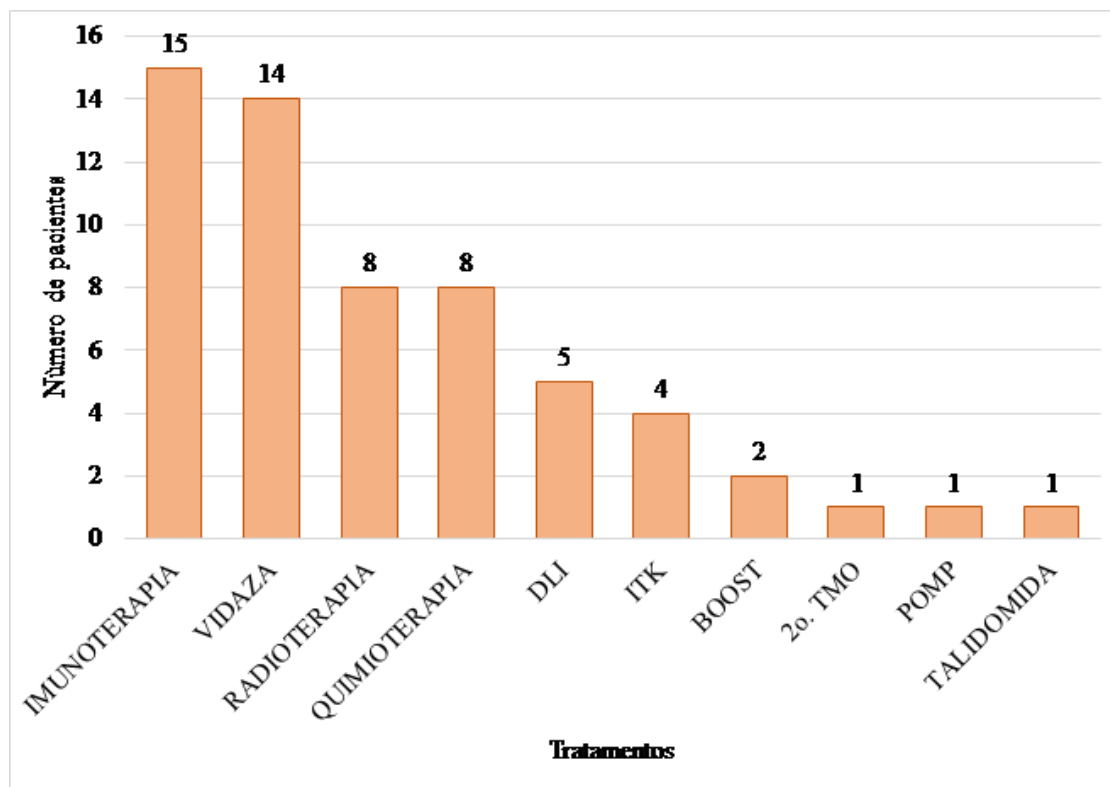


Gráfico 4 – Uso de tratamento complementar pós-transplante nos pacientes submetidos ao TCTH no período de janeiro/2014 a dezembro/2019

Nota: Dados expressos em frequência absoluta

Unidade amostral: Paciente DLI: *Donor Lymphocyte Infusion* ITK: Inibidor de tirosinoquinase TMO: Transplante de medula óssea POMP: Purinetol, Oncovin, Metotrexate, Prednisona VIDAZA : Azacitidina

Fonte : Serviço de Hematologia do HUWC

Com Relação aos transplantes autólogos, e analisando a concentração de DMSO utilizada para criopreservação das CTH, observa-se uma mediana de concentração do composto de 0,16g/kg, tendo um valor mínimo de 0,03g/kg e um máximo de 0,6g/kg.

Avaliando os fatores de risco nos transplantes alogênicos através do uso do HCT-CI, encontramos que 87,40% dos pacientes submetidos ao TCTH alogênico, apresentaram um baixo escore (entre 0 e 1), e apenas 1 paciente pontuou em escore máximo (4). Considerando os fatores de risco envolvidos, disfunção pulmonar foi o mais prevalente (tabela 16).

Tabela 16 – Distribuição de Frequências do Escore HCT-CI dos pacientes submetidos ao TCTH no período de janeiro/2014 a dezembro/2019

Escore HCT-CI	n	%
Autólogos		
0	166	62,88
1	57	21,59
2	30	11,36
3	7	2,65
4	0	0,00
Sem informação	4	1,52
Total	264	100
Alogênicos		
0	78	61,42
1	33	25,98
2	9	7,09
3	1	0,79
4	1	0,79
Sem informação	5	3,94
Total	127	100

Nota: Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual

Unidade amostral= Paciente

HCT-CI: Índice de comorbidades relacionado ao transplante de células tronco hematopoiéticas

Fonte: Serviço de Hematologia do HUWC

Considerando a evolução da função renal de todos os pacientes submetidos ao TCTH, observamos que em relação às medidas de Creatinina (Cr) e Taxa de Filtração Glomerular (TFG) basais e ao longo dos 100 primeiros dias pós TCTH, encontramos que a mediana da Cr basal foi de 0,8mg% (tabela 17) .

Tabela 17 – Medidas descritivas da creatinina sérica (mg/dl)ao longo dos cem primeiros dias dos pacientes submetidos ao TCTH no período de janeiro/2014 a dezembro/2019

Estatística	Creatinina			
	Base	Precoce	Intermediário	Tardio
Mediana	0,80	0,80	0,80	0,90
IIQ	0,30	0,30	0,30	0,30
Mínimo	0,40	0,30	0,20	0,30
Máximo	3,30	7,60	7,70	6,70

IIQ: Intervalo Interquartilico Creatinina em mg% base: Dzero Precoce:0-30d Intermediaria: 31-60d Tardio: 31-60d

Fonte: Plataforma Master de exames laboratoriais do HUWC

Em relação a TFG encontramos uma mediana basal de 104ml/min. Na avaliação da TFG tardia, encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa na

mediana quando comparada a medida da basal. Observamos um valor mínimo bem inferior ao valor mínimo registrado nas medidas basais (tabela 18).

Tabela 18 – Medidas descritivas da TFG ao longo dos cem primeiros dias dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de janeiro/2014 a dezembro/2019

Estatística	TFG				Valor p
	Base	Precoce	Intermediário	Tardio	
Mediana	104,02a	100,43b	97,78c	95,81c	<0,001
IIQ	26,55	34,76	36,04	32,26	
Mínimo	16,56	8,42	6,90	8,05	
Máximo	162,71	173,40	177,37	162,71	

TFG: Taxa de Filtração Glomerular em ml/min/1,73m² estimada pelas equações CKD-Epi(>18anos) e Schwartz (12-17 anos) IIQ;Intervalo Interquartilico Base=DZero Precoce :0-30d Intermediário:31-60d Tardio: 61-90 d

A Lesão Renal Aguda foi identificada através de dois sistemas de classificação validados: RIFLE e KDIGO. Desses, o KDIGO foi escolhido pela maior sensibilidade já descrita em outros estudos. Pelo RIFLE, 122 pacientes tiveram LRA, o que corresponde a 31,20% do total de pacientes do estudo. Com relação a classificação, a maioria dos pacientes foi identificado como do tipo “R”(Risk), com 58 dos 122 pacientes (47,56%) pertencendo a esse grupo. Encontramos resultado aproximado usando o sistema KDIGO, em que 129 pacientes foram diagnosticados com LRA, o que corresponde a 32,99% do total de pacientes do estudo. A maioria dos pacientes foi identificado como estagio “1” de LRA no sistema KDIGO, a saber 69, ou seja 53,48%.

A apresentação clínica da LRA predominante foi a não-oligúrica, ocorrida em 109 pacientes, o que corresponde a 84,49% dos pacientes considerados com LRA (Inclusive os DRC em tratamento conservador). Já sobre o tempo de instalação e recuperação, podemos dizer que o tempo de instalação mediano foi 32 dias pós infusão das CTHs, com intervalo interquartilico de 43,25, e o tempo mediano de recuperação da LRA foi de 35 dias, com intervalo interquartilico de 41 dias. Treze pacientes (10,07%) fizeram uso de Terapia Renal Substitutiva (TRS) como tratamento da LRA, sob a forma de hemodiálise, enquanto que em cento e dezesseis (89,92%) pacientes a terapia conservadora foi definida e suficiente para acompanhamento e tratamento (tabela 19).

Tabela 19 – Classificação da LRA pelo RIFLE e KDIGO e evolução dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de janeiro/2014 a dezembro/2019

Variáveis	n	%
LRA - RIFLE		
SIM	122	31,20
NÃO	269	68,79
Total	391	100
Classificação RIFLE		
R	58	47,56
I	31	25,40
F	27	22,13
L	6	4,91
E	0	0,00
Total	122	100
LRA KDIGO		
SIM	129	32,99
NÃO	262	67,01
Total	391	100
Classificação KDIGO		
1	69	53,48
2	33	25,58
3	27	20,94
Total	129	100
Tratamento da LRA		
CONSERVADOR	116	89,92
TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA	13	10,07
Total	129	100
Débito urinário		
Oligúrica	20	15,51
Não-oligúrica	109	84,49
Total	129	100
Tempo de instalação da LRA		
Mediana	32	
IIQ	43,25	
Mínimo	1	
Máximo	150	
Tempo recuperação da LRA		
Mediana	35	
IIQ	41	
Mínimo	6	
Máximo	240	

Nota: Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual

Unidade amostral= Evento

LRA: Lesão Renal Aguda KDIGO: *Kidney Diseases Improvement Global Outcomes*

RIFLE: *Risk , Injury ,Failure , Loss, End Stage*

Fonte: Serviço de Hematologia do HUWC

Na Tabela 20 vemos que: 15 pacientes evoluíram com DRC (11,62%), 22 pacientes vieram a óbito (17,05%), 19 pacientes tiveram queda da TFG (14,72%), e 73 pacientes recuperaram a função renal (56,58%).

Tabela 20 – Desfecho da LRA dos pacientes submetidos ao TCTH no período de janeiro/2014 a dezembro/2019

Desfecho LRA	n	%
DRC	15	11,63
Óbito	22	17,05
Queda da TFG	19	14,72
Recuperou	73	56,58
TOTAL	129	100

Nota: Dados expressos em frequência absoluta e percentual

Unidade amostral: Paciente DRC:Doença Renal Crônica TFG:Taxa de filtração Glomerular

Fonte: Serviço de Hematologia do HUWC

Na análise das características demográficas dos pacientes, não encontramos associação de sexo, idade, procedência, nível de escolaridade, antecedente de tabagismo ou presença de comorbidades com o desenvolvimento de LRA, porém quando calculamos o risco relativo (RR), verificamos que a procedência da rede pública de saúde, a presença de 3 ou mais comorbidades e aqueles pacientes com nível superior de escolaridade possuem um RR de 1,55, 1,49 e 1,49 vezes maior de desenvolver LRA respectivamente (tabela 21).

Tabela 21 – Associação das características demográficas e presença de LRA nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de janeiro/2014 a dezembro/2019

Variáveis	LRA			Valor p	RR (IC 95%)
	Sim	Não	Total		
Sexo					
Feminino	59(33,71%)	116 (66,29%)	175 (100%)	0,785	1,04 (0,78 - 1,38)
Masculino	70 (32,41%)	146 (67,59%)	216 (100%)		
Total	129 (32,99%)	262 (67,01%)	391 (100%)		
Procedência					
Rede pública	86 (38,22%)	139 (61,78%)	225 (100%)	0,059	1,55 (1,13 - 2,12)
Rede Privada	6 (20,69%)	23 (79,31%)	29 (100%)		
ICC	21 (25%)	63 (75%)	84 (100%)		
Outro Estado	4 (19,05%)	17 (80,95%)	21 (100%)		
CARIRI	9 (32,14%)	19 (67,86%)	28 (100%)		

Sem informação	3 (75%)	1 (25%)	4 (100%)		
Total	129 (32,99%)	262 (67,01%)	391 (100%)		
Nível Escolar					
Ensino Médio	45 (36%)	80 (64%)	125 (100%)	0,051	1,15 (0,86 - 1,55)
Fundamental	60 (28,3%)	152 (71,7%)	212 (100%)		0,73 (0,55 - 0,98)
Superior	19 (46,34%)	22 (53,66%)	41 (100%)		1,49 (1,03 - 2,14)
Sem informação	5 (38,46%)	8 (61,54%)	13 (100%)		
Total	129 (32,99%)	262 (67,01%)	391 (100%)		
Idade					
Mediana	43	48	47	0,020	
IIQ	26	22	23		
Mínimo	13	14	13		
Máximo	70	74	74		
Ex-Tabagista					
Sim	24 (26,09%)	68 (73,91%)	92 (100%)	0,134	0,76 (0,52 - 1,1)
Não	101 (34,47%)	192 (65,53%)	293 (100%)		
Sem informação	4 (66,67%)	2 (33,33%)	6 (100%)		
Total	129 (32,99%)	262 (67,01%)	391 (100%)		
Comorbidades					
Sim	53 (32,32%)	111 (67,68%)	164 (100%)	0,957	0,9 (0,68 - 1,2)
Não	72 (32,58%)	149 (67,42%)	221 (100%)		
Sem informação	4 (66,67%)	2 (33,33%)	6 (100%)		
Total	129 (32,99%)	262 (67,01%)	391 (100%)		
Número de comorbidades					
Até 2	46 (31,29%)	101 (68,71%)	147 (100%)	0,227	0,67 (0,37 - 1,21)
3 ou mais	7 (46,67%)	8 (53,33%)	15 (100%)		1,49 (0,83 - 2,69)
Sem informação	0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)		
Total	53 (32,32%)	111 (67,68%)	164 (100%)		

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual

* $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson

ICC: Instituto do Câncer do Ceará IIQ: Intervalo Interquartilico

Unidade amostral: Paciente

Fonte: Serviço de Hematologia do HUWC

Em relação às comorbidades específicas, conforme mostrado na tabela 22, não encontramos nenhuma que mostrasse um valor de p significativo. Antecedente de LRA, Hepatite B e Litiase renal apresentaram índice de RR maior que 1,5, porém em um número reduzido de pacientes que não determinou um valor de p com significância estatística (tabela 22). Antecedente de lesão renal aguda mostrou um aumento do risco relativo 1,74 vezes maior, porém devido ao número reduzido de casos, não mostrou p significativo.

Tabela 22 – Correlação de comorbidades e a presença de LRA nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de janeiro/2014 a dezembro/2019

Comorbidades	LRA		Total	Valor p	RR (IC 95%)
	Sim	Não			
Diabetes Mellitus	7 (28%)	18 (72%)	25 (100%)	0,622	0,85 (0,45 - 1,63)
Hipertensão Arterial	26 (29,2%)	63 (70,7%)	89 (100%)	0,568	0,9 (0,64 - 1,28)
DRC	5 (38,46%)	8 (61,54%)	13 (100%)	0,644	1,19 (0,59 - 2,41)
Hipotireoidismo	8 (50%)	8 (50%)	16 (100%)	0,126	1,58 (0,95 - 2,63)
Dislipidemia	6 (37,5%)	10 (62,5%)	16 (100%)	0,628	1,16 (0,61 - 2,22)
Hepatite B	6 (60%)	4 (40%)	10 (100%)	0,084	1,89 (1,12 - 3,2)
TVP	3 (30%)	7 (70%)	10 (100%)	1	0,92 (0,35 - 2,4)
LRA anterior	5 (55,56%)	4 (44,44%)	9 (100%)	0,157	1,74 (0,95 - 3,18)
Litíase Renal	3 (50%)	3 (50%)	6 (100%)	0,395	1,55 (0,69 - 3,5)
Miscelânea	13 (30,9%)	29 (69,0%)	42 (100%)	0,989	1 (0,64 - 1,58)

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson

DRC: Doença Renal Crônica TVP :Trombose Venosa Profunda LRA: Lesão Renal Aguda

Unidade amostral: Paciente

Fonte: Serviço de Hematologia do HUWC

Como visto na Tabela 23, 68,5% dos pacientes que receberam TCTH alogênico evoluíram com LRA, contra apenas 15,90% dos transplantados autólogos, confirmando através do teste de significância, um risco 4,31 vezes dos pacientes que fizeram transplante halogênico em relação aqueles que realizaram transplante autólogo (tabela 23).

Nos transplantes alogênicos não houve diferença de risco entre os tipos de doadores, com relação ao fato de ser aparentado ou não e a compatibilidade do HLA . Também não se observou diferença quanto a fonte celular , porém percebeu-se um discreto aumento da LRA quando comparados os condicionamentos mieloablativo e de intensidade reduzida (tabela 23).

Tabela 23 – Correlação entre as características do transplante e a presença de LRA nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de janeiro/2014 a dezembro/2019

Variáveis	LRA			Valor p	RR (IC 95%)
	Sim	Não	Total		
Tipo de transplante					
Autólogo	42(15,91%)	222 (84,09%)	264 (100%)	<0,001	4,31 (3,19 - 5,82)
Alogênico	87 (68,5%)	40 (31,5%)	127 (100%)		
Total	129(32,99%)	262 (67,01%)	391 (100%)		
Tipo de transplante halogênico					
Aparentado	72 (67,92%)	34 (32,08%)	106 (100%)	0,752	0,95 (0,7 - 1,28)
Não aparentado	15 (71,43%)	6 (28,57%)	21 (100%)		
Total	87 (68,5%)	40 (31,5%)	127 (100%)		
Compatibilidade do doador halogênico					
Haploidêntico	6 (50%)	6 (50%)	12 (100%)	0,147	0,71 (0,4 - 1,27)
Idêntico	81 (70,43%)	34 (29,57%)	115 (100%)		
Total	87 (68,5%)	40 (31,5%)	127 (100%)		
Parentesco do doador halogênico					
Irmão/irmã	69 (66,99%)	34 (33,01%)	103 (100%)	0,623	0,89 (0,68 - 1,17)
Pai/Mãe	3 (100%)	0 (0%)	3 (100%)		
Não Aparentado	15 (71,43%)	6 (28,57%)	21 (100%)		
Total	87 (68,5%)	40 (31,5%)	127 (100%)		1,05 (0,78 - 1,42)
Fonte Celular					
Medula óssea	16 (76,19%)	5 (23,81%)	21 (100%)	0,407	1,14 (0,86 - 1,5)
Sangue Periférico	71 (66,98%)	35 (33,02%)	106 (100%)		
Total	87 (68,5%)	40 (31,5%)	127 (100%)		
Condicionamento					
Intensidade Reduzida	14 (73,68%)	5 (26,32%)	19 (100%)	0,758	0,87 (0,6 - 1,27)
Mieloablativo	73 (70,19%)	31 (29,81%)	104 (100%)		
Total	87 (70,73%)	36 (29,27%)	123 (100%)		

Nota : Dados expressos em frequência absoluta e percentual

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson

Unidade amostral: Paciente

Fonte: Setor de Hematologia do HUWC

Considerando o diagnóstico da doença de base, tempo de doença, número de protocolos de tratamentos quimioterápicos recebidos, terapias adicionais e necessidade de hemoderivados, encontrou-se que pacientes com tempo de doença e terapia mais

longos tiveram menos LRA, porém não havendo diferença significativa quanto ao número de esquemas de tratamento em relação a LRA (tabela 24).

Tabela 24– Correlação do tempo de doença e número de protocolos usados para tratamento da doença de base e a presença de LRA nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de janeiro/2014 a dezembro/2019

Variáveis	LRA			Valor p	RR (IC 95%)
	Sim	Não	Total		
Protocolos Usados na terapia da doença de base					
< ou= 2 protocolos	100(32,47%)	208(67,53%)	308(100%)	0,882	1,03 (0,71 - 1,49)
= ou >3 Protocolos	24 (31,58%)	52 (68,42%)	76 (100%)		
Total	124(32,29%)	260(67,71%)	384(100%)		
Tempo de doença					
Mediana	15	20	19	<0,001	
IIQ	18	19	20		
Mínimo	3	3	3		
Máximo	168	168	168		

Nota: Dados expressos em frequência absoluta e percentual

*p<0,05: teste de Mann-Whitney ou qui-quadrado de Pearson

Unidade amostral: Evento IIQ: Intervalo Interquartil LRA: Lesão Renal Aguda

Fonte: Setor de Hematologia do HUWC

Na análise da doença de base como fator de risco para LRA, encontramos que leucemia aguda, anemia aplástica e SMD aumentam o risco de LRA em 2,85 , 2,26 e 2,36 vezes respectivamente. Outras doenças não mostraram índice de risco significativo (tabela 25).

Tabela 25 – Correlação da doença de base e a presença de LRA nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019

Doenças de Base	LRA		Total	Valor p	RR (IC 95%)
	Sim	Não			
Mieloma múltiplo	16 (11,68%)	121 (88,32%)	137(100%)	<0,001	0,26 (0,16 - 0,42)
Linfomas	22 (19,82%)	89 (80,18%)	111(100%)	<0,001	0,52 (0,35 - 0,78)
Leucemia aguda	57 (67,06%)	28 (32,94%)	85 (100%)	<0,001	2,85 (2,22 - 3,66)
Leucemia Crônica	4 (80%)	1 (20%)	5 (100%)	0,043	2,47 (1,56 - 3,92)
Anemia Aplástica	12 (70,59%)	5 (29,41%)	17 (100%)	<0,001	2,26 (1,6 - 3,18)
SMD	11 (73,33%)	4 (26,67%)	15 (100%)	0,001	2,34 (1,66 - 3,28)
Tumor células germinativas	4 (57,14%)	3 (42,86%)	7 (100%)	0,225	1,76 (0,91 - 3,39)
Mielofibrose	2 (40%)	3 (60%)	5 (100%)	0,667	1,22 (0,41 - 3,59)
Amiloidose AL	1 (25%)	3 (75%)	4 (100%)	1	0,76 (0,14 - 4,15)
Richter	0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)	1	-
Macrog. Waldenstrom	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	1	-
Castelman/POEMS	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	1	-
POEMS	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	1	-
Total	129(32,99%)	262 (67,01%)	391 100%		

Nota : Dados expressos em frequência absoluta e percentual

*p<0,05 , teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson

Unidade amostral: Evento SMD:Sínd. Mielodisplásica

POEMS:Polineuropatia,Endocrinopatia, *Monoclonal gamopathy* e esplenomegalia

Fonte: Setor de Hematologia do HUWC

Terapia adicional (TA) atuou como fator de proteção. Dentre as especificadas radioterapia e inibidores de osteólise foram predominantes na diminuição do risco. Pacientes submetidos a radioterapia apresentaram 44% menos risco de LRA e aqueles que fizeram uso de inibidores de osteólise 67% menosrisco (tabela 26).

A Necessidade de hemotransfusão aumentou o risco de LRA em 1,43 vezes, sendo que pacientes que fizeram uso de Concentrado de hemácias apresentaram uma diferença estatisticamente significativa em relação aos que não receberam.

Tabela 26 – Uso de Terapias adicionais para doença de base e presença de LRA nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de janeiro/2014 a dezembro/2019

Variáveis	Sim	LRA Não	Total	Valor p	RR (IC 95%)
Terapia Adicional					
Sim	32 (21,19%)	119(78,81%)	151(100%)	<0,001	0,53 (0,38 - 0,75)
Não	93 (39,74%)	141(60,26%)	234 (100%)		
Sem informação	4 (66,67%)	2 (33,33%)	6 (100%)		
Total	129(32,99%)	262(67,01%)	391(100%)		
Tipos de Terapia Adicional					
Radioterapia	17 (20,24%)	67 (79,76%)	84 (100%)	0,007	0,56 (0,36 -0,88)
Inibidor de Osteólise	7 (12,07%)	51 (87,93%)	58 (100%)	<0,001	0,33 (0,16 - 0,68)
Outro	14 (46,67%)	16 (53,33%)	30 (100%)	0,084	1,49 (0,99 - 2,25)
Transfusão de Hemoderivados					
Sim	109(33,96%)	212(66,04%)	321(100%)	0,115	1,43 (0,99 - 2,05)
Não	15 (23,81%)	48 (76,19%)	63 (100%)		
Sem informação	5 (71,43%)	2 (28,57%)	7 (100%)		
Total	129(32,99%)	262(67,01%)	391(100%)		
Tipo de hemoderivado					
Hemácias	65 (50,78%)	63 (49,22%)	128 (100%)	<0,001	2,2 (1,68 - 2,89)
Plaquetas	108(33,75%)	212(66,25%)	320(100%)	0,172	1,35 (0,96 - 1,89)
Uso de antimicrob./ antifúngicos					
Sim	102(32,59%)	211(67,41%)	313(100%)	0,729	1,07 (0,72 - 1,58)
Não	21 (30,43%)	48 (69,57%)	69 (100%)		
Total	123 (32,2%)	259 (67,8%)	382(100%)		
No. de antimicrob./ antifúngicos					
>ou= 3	51 (50,5%)	50 (49,5%)	101(100%)	<0,001	2,1 (1,54 - 2,85)
<ou= 2	51 (24,06%)	161(75,94%)	212(100%)		
Total	102(32,59%)	211(67,41%)	313(100%)		

Nota : Dados expressos em frequência absoluta e percentual

Unidade amostral: Evento LRA: Lesão Renal Aguda

*p<0,05 Teste qui-quadrado de Pearson

Fonte: Setor de Hematologia do HUWC

Não foi observada diferença entre pacientes que usaram e aqueles que não usaram antimicrobianos e/ou antifúngicos (32,59% x 30,43%) no desenvolvimento da LRA. No entanto, quando separamos os grupos que usaram até 2 fármacos daqueles que usaram 3 ou mais fármacos, detectamos que 50,5% desse último grupo apresentou LRA e possui 2,1 vezes mais risco quando comparado ao grupo anterior. Porém quando especificamos o tipo de antimicrobiano/antifúngico, encontramos que Amicacina, Polimixina B, Anfotericina B, Meropenem, Teicoplanina e Voriconazol estão mais relacionados ao risco de LRA que os demais, com um risco relativo de 2,51; 2,4; 3,08; 1,64; 2,11 e 2,15 vezes maior respectivamente (tabela 27).

Tabela 27 – Antimicrobiano//Antifúngico usado ao longo da internação e a presença de LRA nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019

Antimicrobiano/antifúngico	LRA			Valor p	RR (IC 95%)
	Sim	Não	Total		
Amicacina	4 (80%)	1 (20%)	5 (100%)	0,040	2,51 (1,57 - 4,01)
Anfotericina B	12(92,31%)	1 (7,69%)	13(100%)	<0,001	3,08 (2,44 - 3,89)
Cefepime	4 (30,77%)	9 (69,23%)	13(100%)	1	0,94 (0,41 - 2,16)
Ciprofloxacino	2 (66,67%)	1 (33,33%)	3 (100%)	0,249	2,07 (0,91 - 4,67)
Daptomicina	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)	0,546	1,54 (0,38 - 6,21)
Fluconazol	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	1	-
Levofloxacina	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	0,101	3,11 (2,65 - 3,65)
Linezolida	0 (-)	0(-)	0(-)	-	-
Meropenem	68 39,53%)	104(60,47%)	172(100%)	0,004	1,64 (1,16 - 2,32)
Metronidazol	0 (0%)	3 (100%)	3 (100%)	0,554	-
Micafungina	4 (44,44%)	5 (55,56%)	9 (100%)	0,480	1,38 (0,65 - 2,91)
Polimixina B	15 (71,43%)	6 (28,57%)	21 (100%)	<0,001	2,4 (1,74 - 3,31)
Tazocin	85 31,95%)	181(68,05%)	266(100%)	0,570	0,88 (0,58 - 1,34)
Teicoplanina	6 (66,67%)	3 (33,33%)	9 (100%)	0,063	2,11 (1,29 - 3,45)
Tigeciclina	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	1	-
Vancomicina	28(36,36%)	49 (63,64%)	77 (100%)	0,416	1,16 (0,82 - 1,65)
Voriconazol	26(60,47%)	17 (39,53%)	43 (100%)	<0,001	2,15 (1,58 - 2,92)

Outros 5 (41,67%) 7 (58,33%) 12 (100%) 0,536 1,29 (0,65 - 2,58)

Nota : Dados expressos em frequência absoluta e percentual

Unidade amostral: Evento

* $p < 0,05$ Teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson

Fonte: Setor de Hematologia do HUWC

No quesito mobilização, próprio dos transplantes autólogos, não se verificou diferença estatística entre os grupos que fizeram 1, 2 ou 3 mobilizações, porém observou-se que os pacientes que fizeram uso do vinorelbine apresentaram um RR 2,08 vezes maior de LRA, embora com um p não significativo. Já em relação aos transplantes halogênicos, não se observou diferença entre os pacientes que receberam CTH de doadores isogrupo e aqueles que apresentavam quaisquer tipos de incompatibilidade ABO/DR com relação ao desenvolvimento de LRA (tabela 28).

Tabela 28 – Associação entre o nível de incompatibilidade ABO D/R e o número de mobilizações com a presença de LRA

Variáveis	Sim	LRA Não	Total	Valor p	RR (IC 95%)
ABO D / R incompatibilidade					
Bidirecional	2 (66,67%)	1 (33,33%)	3 (100%)	0,613	0,98 (0,43 - 2,19)
Isogrupo	47 (64,38%)	26 (35,62%)	73 (100%)		0,87 (0,69 - 1,11)
Maior	13 (68,42%)	6 (31,58%)	19 (100%)		1 (0,72 - 1,4)
Menor	24 (77,42%)	7 (22,58%)	31 (100%)		1,19 (0,93 - 1,51)
Total	86 (68,25%)	40 (31,75%)	126 (100%)		
Mobilização					
Sim	41 (15,77%)	219 (84,23%)	260 (100%)	<0,001	
Não	87 (68,5%)	40 (31,5%)	127 (100%)		4,34 (3,29 - 5,74)
Sem informação	1 (25%)	3 (75%)	4 (100%)		
Total	129 (32,99%)	262 (67,01%)	391 (100%)		
No. de mobilizações					
1	21 (12%)	154 (88%)	175 (100%)	0,036	0,51 (0,29 - 0,89)
2	17 (22,67%)	58 (77,33%)	75 (100%)		1,75 (1 - 3,06)
3	3 (30%)	7 (70%)	10 (100%)		1,97 (0,73 - 5,32)
Total	41 (15,77%)	219 (84,23%)	260 (100%)		
Fármaco da mobilização					
Granulokine	41 (16,02%)	215 (83,98%)	256 (100%)	1	-
Plerixafor	5 (17,86%)	23 (82,14%)	28 (100%)	0,766	1,15 (0,49 - 2,69)

Vinorelbine 18 (25,35%) 53 (74,65%) 71 (100%) **0,011** 2,08 (1,2 - 3,62)

Nota : Dados expressos em frequência absoluta e percentual

Unidade amostral: Evento LRA: Lesão renal aguda

*p<0,05 Teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson

Fonte: Setor de Hematologia do HUWC

Os pacientes que desenvolveram LRA tiveram um tempo mediano de enxertia de 15 dias, com desvio interquartilico de 7 dias, mínimo de 8 e máximo de 24 dias. Já o número de dias de enxertia daqueles que não tiveram LRA foi de 10 dias, com intervalo interquartilico de 3 dias, mínimo de 8 e máximo de 31 dias, conforme tabela 29, o que representa uma diferença estatisticamente significativa.

Tabela 29 – Associação entre o tempo de enxertia e a presença de LRA

Enxertia (dias)	LRA			Valor p
	Sim	Não	Total	
Mediana	15	10	11	<0,001
IIQ	7	3	4	
Mínimo	8	8	8	
Máximo	24	31	31	

Nota : Dados expressos em frequência absoluta e percentual

Unidade amostral: Evento LRA: Lesão renal aguda IIQ: Intervalo Interquartilico

*p<0,05 Teste de Mann-Whitney

Fonte: Setor de Hematologia do HUWC

Na avaliação dos condicionamentos , encontramos que BuFlu e CyATG aumentaram em 2,98 e 3,08 vezes o risco de LRA nos pacientes que os utilizaram; assim como FluCyATG, FluMel140 e FluMel180 . Dentre todos os esquemas de condicionamento utilizados, MEL 200 e NEAM estiveram associados a menores riscos de LRA (tabela 30).

Tabela 30 – Presença de LRA considerando um tipo específico de condicionamento nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019

Condicionamento	LRA			Valor p	RR (IC 95%)
	Sim	Não	Total		
BAC	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	1	-
BEAC	9 (21,95%)	32 (78,05%)	41 (100%)	0,112	0,64 (0,35 - 1,16)
BEAM	1 (11,11%)	8 (88,89%)	9 (100%)	0,282	0,33 (0,05 - 2,12)
BuCy	7 (43,75%)	9 (56,25%)	16 (100%)	0,350	1,34 (0,76 - 2,39)
BuCyEto	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0,330	-
BuFlu	47 (74,6%)	16 (25,4%)	63 (100%)	<0,001	2,98 (2,36 - 3,78)
Carbo/Etoposide	4 (57,14%)	3 (42,86%)	7 (100%)	0,225	1,76 (0,91 - 3,39)
CyATG	3 (100%)	0 (0%)	3 (100%)	0,035	3,08 (2,67 - 3,55)
FEAM	0 (0%)	5 (100%)	5 (100%)	0,176	-
FluCyATG	9 (64,29%)	5 (35,71%)	14 (100%)	0,018	2,02 (1,33 - 3,07)

FluMel	4 (57,14%)	3 (42,86%)	7 (100%)	0,225	1,76 (0,91 - 3,39)
FluMel 140	6 (75%)	2 (25%)	8 (100%)	0,018	2,34 (1,53 - 3,57)
FluMel 180	11 (61,11%)	7 (38,89%)	18 (100%)	0,006	1,93 (1,3 - 2,87)
FluMelATG	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	1	-
LACE	9 (45%)	11 (55%)	20 (100%)	0,241	1,39 (0,84 - 2,31)
MEC	0 (0%)	3 (100%)	3 (100%)	0,554	-
MEL 100	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	1	-
MEL 140	7 (19,44%)	29 (80,56%)	36 (100%)	0,070	0,57 (0,29 - 1,12)
Mel 180	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	1	-
MEL 200	10 (9,43%)	96 (90,57%)	106 (100%)	<0,001	0,23 (0,12 - 0,41)
NEAM	1 (3,45%)	28 (96,55%)	29 (100%)	<0,001	0,1 (0,01 - 0,67)
Não possui	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	-	-
Total	129 (32,99%)	262 (67,01%)	391 (100%)	-	-

Nota : Dados expressos em frequência absoluta e percentual

Unidade amostral: Evento LRA: Lesão renal aguda RR: Risco relativo

BAC: Beceno+Ara-C+Ciclofosfamida BEAC:BAC+ Etoposide BEAM: Beceno+Etoposide+Ara-C+Melfalam BuCy: Busufan+Ciclofosfamida BuCyEto: Busufan+Ciclofosfamida+Etoposide BuFlu: Busufan+fludarabina Carbo/Etoposide: Carboplatina+Etoposide CyATG: Ciclofosfamida+Timoglobulina FEAM:Fotermustina+Etoposide+Ara-C+Melfalam MEL:Melfalam FluMel:Fludarabina+Melfalam LACE:Lomustina+Ara-C+Ciclofosfamida+Etoposide NEAM:Novantrone+Etoposide+Ara-C+Melfalam FluCyATG: Fludarabina+Ciclofosfamida+Timoglobulina MEC: Mitoxantrona+Etoposide+Citarabina

*p<0,05 Teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson

Fonte: Setor de Hematologia do HUWC

As complicações precoces no pós TCTH tiveram associação considerável na incidência da LRA, e algumas delas com um RR > 2, como CMV, congestão pulmonar, DECH agudo, Fungemia/aspergilose pulmonar, Inf. Acesso venoso central, Mucosite grau III, SOS e BK vírus (tabela 31).

Tabela 31 – Associação entre os eventos ocorridos ao longo da internação e a presença de LRA nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de janeiro/2014 a dezembro/2019

Complicações	LRA		Total	Valor p	RR (IC 95%)
	Sim	Não			
Neutropenia Febril	76(29,57%)	181(70,43%)	257(100%)	0,084	0,77 (0,58 - 1,03)
Arritmias	2 (50%)	2 (50%)	4 (100%)	0,598	1,55 (0,58 - 4,17)
Citomegalovirose	17(65,38%)	9 (34,62%)	26 (100%)	<0,001	2,18 (1,58 - 3)
Congestão pulmonar	5 (83,33%)	1 (16,67%)	6 (100%)	0,015	2,63 (1,79 - 3,88)
DECH Agudo	3 (75%)	1 (25%)	4 (100%)	0,102	2,34 (1,31 - 4,2)
Diarréia	8 (32%)	17 (68%)	25 (100%)	0,9594	0,98 (0,55 - 1,78)
Fungemia / Aspergilose Pulmonar	7 (87,5%)	1 (12,5%)	8 (100%)	0,002	2,8 (2,07 - 3,78)

INF. AVC e HC +	7 (70%)	3 (30%)	10 (100%)	0,016	2,23 (1,44 - 3,43)
Mucosite grau I	14(22,58%)	48 (77,42%)	62 (100%)	0,070	0,66 (0,4 - 1,07)
Mucosite grau II	8 (33,33%)	16 (66,67%)	24 (100%)	0,925	1,03 (0,57 - 1,85)
Mucosite grau III	18 (72%)	7 (28%)	25 (100%)	<0,001	2,42 (1,81 - 3,25)
Mucosite grau IV	8 (72,73%)	3 (27,27%)	11 (100%)	0,007	2,33 (1,57 - 3,44)
Pneumonia	2 (33,33%)	4 (66,67%)	6 (100%)	1,000	1,03 (0,33 - 3,22)
SEPSE - Choque Séptico	26(57,78%)	19 (42,22%)	45 (100%)	<0,001	1,99 (1,47 - 2,68)
Síndrome da enxertia	7 (41,18%)	10 (58,82%)	17 (100%)	0,432	1,28 (0,71 - 2,31)
Síndrome da infusão	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	1	-
SOS	5 (100%)	0 (0%)	5 (100%)	0,003	3,17 (2,73 - 3,68)
Inf.Urinária	1 (33,33%)	2 (66,67%)	3 (100%)	1	1,03 (0,21 - 5,12)
BKV	7 (77,78%)	2 (22,22%)	9 (100%)	0,006	2,48 (1,7 - 3,63)

Nota : Dados expressos em frequência absoluta e percentual

Unidade amostral: Evento SOS:Síndrome de Obstrução Sinusoidal LRA:Lesão Renal Aguda

BKV:BK Vírus AVC:Acesso Venoso Central

*p<0,05 Teste Exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson

Fonte: Serviço de Hematologia do HUWC

Tabela 32 – Tipo de Profilaxia usada para DECH e a presença de LRA nos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC entre janeiro/2014 e dezembro/2019

Profilaxias para DECH	LRA		Total	Valor p	RR (IC 95%)
	Sim	Não			
Micofenolato mofetil	15(53,57%)	13(46,43%)	28 (100%)	0,085	0,75 (0,52 - 1,09)
Metilprednisolona	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)	1	0,74 (0,18 - 2,99)
Basiliximab	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)	1	0,74 (0,18 - 2,99)
Sirolimus	5 (55,56%)	4 (44,44%)	9 (100%)	0,476	0,82 (0,45 - 1,49)
Ciclosporina	79(70,54%)	33(29,46%)	112(100%)	<0,001	-
Metotrexate	74 71,15%)	30(28,85%)	104(100%)	0,008	1,99 (0,98 - 4,07)
Ciclofosfamida	6 (54,55%)	5 (45,45%)	11 (100%)	0,500	0,8 (0,46 - 1,39)
Prednisona	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	0,331	-
Tacrolimus	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	1	-

Nota: Dados expressos em frequência absoluta e percentual

Unidade amostral: evento

*p<0.05 Teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson

Fonte: serviço de Hematologia do HUWC

Quando analisamos a variável profilaxia para DECH, observamos que a Ciclosporina (CSA) e o Metrotexate (MTX) estiveram associados de forma diferente a LRA quando comparados as outras profilaxias. Houve uma predominância de LRA nos pacientes que fizeram uso desses fármacos (tabela 32).

Nos transplantes alogênicos, o cruzamento do escore HCT-CI dos pacientes e a presença de LRA não mostrou diferença de risco quando comparados todos os níveis de comorbidades pontuados no sistema (tabela 33).

Tabela 33 – Correlação entre o escore HCT-CI e a presença de LRA nos pacientes submetidos ao TCTH halogênico no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019

Transplante Halogênico Escore HCT-CI	LRA			Valor p	RR(IC 95%)
	Sim	Não	Total		
0	56 (71,79%)	22(28,21%)	78(100%)	0,300	1,17 (0,89 - 1,54)
1	21 (63,64%)	12(36,36%)	33(100%)		0,91 (0,68 - 1,22)
2	4 (44,44%)	5 (55,56%)	9 (100%)		0,64 (0,3 - 1,33)
3	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)		-
4	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)		-
Total	83 (68,03%)	39(31,97%)	122(100%)		

Nota: Dados expressos em frequência absoluta e percentual

Unidade amostral: evento

*p<0,05 Teste exato de Fisher *A categoria escore 4 não foi considerada no teste de significância

Fonte: serviço de Hematologia do HUWC

Considerando os transplantes autólogos e a dose de DMSO usada para criopreservação das CTHs, não houve diferença significativa entre os pacientes com e sem LRA, quando comparadas as várias concentrações do referido composto. A menor concentração de DMSO usada nos pacientes com LRA foi de 0,03 e a maior foi de 0,6. Nos pacientes sem LRA, essas concentrações foram de 0,04 e 0,42 respectivamente.

O Tempo de sobrevida e a relação deste com a LRA ocorrida pós TCTH são mostrados também. Vemos que a mediana de quem não teve LRA foi de 3,44 anos com IIQ de 3,19 anos, enquanto que para os que tiveram LRA, essa mediana foi de 1,59 anos com desvio de 2,73 anos, com um teste de significância que confirma essa diferença (tabela 34).

Tabela 34 – Correlação entre a presença de LRA e o tempo de sobrevivência dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC entre janeiro/2014 e dezembro/2019

Variáveis	LRA			Valor p
	Sim	Não	Total	
Tempo de sobrevivência (anos)				
Mediana	1,59	3,44	2,84	<0,001
IIQ	2,73	3,19	3,41	
Mínimo	0,00	0,00	0,00	
Máximo	6,60	6,73	6,73	

Nota: Dados expressos em frequência absoluta e percentual

Unidade amostral: evento LRA: Lesão Renal Aguda IIQ: Intervalo Interquartilico

*p<0,05: Teste de Mann-Whitney

Fonte: Serviço de Hematologia do HUWC

Através do teste de Friedman, aplicado em função da creatinina (Cr) e da taxa de filtração glomerular (TFG) ao longo do tempo, constatamos que as TFGs estimadas são diferentes em cada etapa, com 95% de confiança, uma vez que o valor de *p* é menor que 0,05. Para confirmar, fizemos o teste *post hoc* que estatisticamente mostrou não haver diferença significativa na mediana das TFG intermediária e tardia (97,78 e 95,81), porém com níveis basais e precoces diferentes e superiores aos demais (104,02 e 100,43), conforme tabela 35 e gráfico 5.

Tabela 35 – Comparação entre as TFGs ao longo de cem dias pós TCTH nos pacientes submetidos ao procedimento entre Jan/ 2014 a Dez/2019 no HUWC

Estatística	TFG				Valor p
	Base	Precoce	Intermediário	Tardio	
Mediana	104,02 ^a	100,43 ^b	97,78 ^c	95,81 ^c	<0,001
IIQ	26,55	34,76	36,04	32,26	
Mínimo	26,71	8,42	6,90	8,05	
Máximo	162,71	173,40	177,37	162,71	

IIQ:Intervalo Interquartilico TFG:Taxa de Filtração Glomerular em ml/min/1,73m² estimada pelas equações CKD-Epi (>ou= 18 anos) e Schwartz (12-17anos) Base: D0 Precoce :0-30d Intermediário: 30-60d Tardio: 60-100 d

*p<0,05 Teste de Friedman

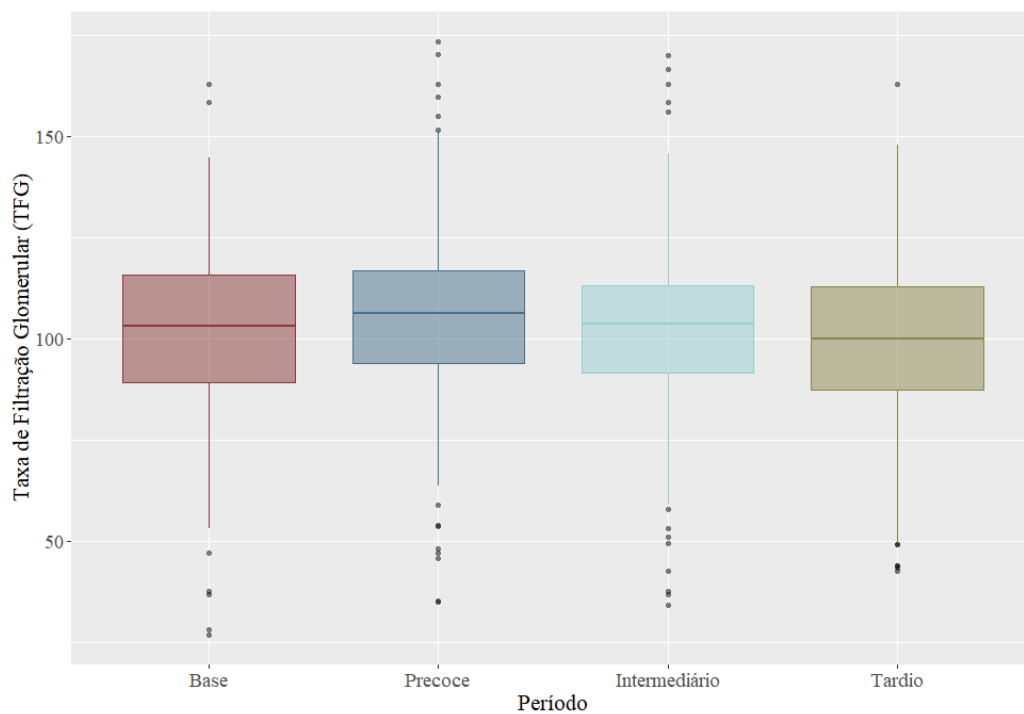


Gráfico 5 – Box-plot da TFG global de todos os pacientes submetidos ao TCTH ao longo de cem dias pós procedimento

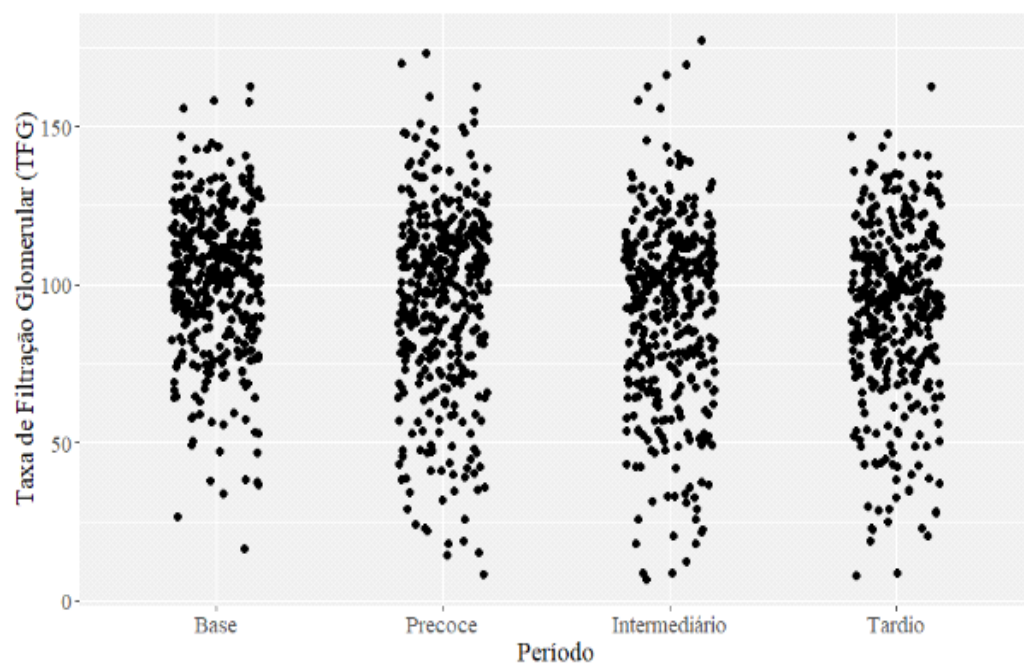


Gráfico 6 – Gráfico de pontos da TFG global de todos os pacientes submetidos ao TCTH ao longo de 100 dias pós procedimento

Analisando os valores de Cr e TFG basais e nos períodos precoce, intermediário e tardio em relação ao TCTH, observamos que não houve diferença nos valores basais de

Cr e TFG entre os grupos com e sem LRA. No entanto, após registro dos valores subsequentes, encontramos no grupo com LRA valores com diferença estatisticamente significativa quando comparados ao grupo sem LRA. Convém acrescentar que 13 pacientes do grupo (7,93%) apresentavam DRC em tratamento conservador, porém sem repercutir em uma diferença estatisticamente significativa na mediana da TFG basal do grupo. Na Tabela 36, podemos concluir que: as creatininas precoce, intermediária e tardia dos pacientes com LRA são superiores aquelas dos pacientes sem LRA. Na Tabela abaixo, podemos concluir que: as creatininas precoce, intermediária e tardia dos pacientes com LRA são superiores aquelas dos pacientes sem LRA. Mesma conclusão se faz com a TFG, que apresenta-se mais baixa no grupo com lesão em todas as estimativas feitas nos mesmos períodos, exceto a basal.

Tabela 36 – Evolução da Creatinina sérica e da TFG ao longo de cem dias pós TCTH nos pacientes com e sem LRA

Variáveis	Mediana (IIQ)			Valor p
	LRA	Sem LRA	Total	
Creatinina				
Base	0,8 (0,3)	0,8 (0,3)	0,8 (0,3)	0,324
Precoce	1,1 (0,6)	0,7 (0,3)	0,8 (0,3)	<0,001
Intermediário	1,1 (0,5)	0,8 (0,2)	0,8 (0,3)	<0,001
Tardio	1 (0,4)	0,8 (0,2)	0,9 (0,3)	<0,001
TFG				
Base	107,74 (24,91)	102,94 (26,6)	104,02 (26,55)	0,063
Precoce	77,62 (44,87)	106,32 (22,9)	100,43 (34,76)	<0,001
Intermediário	69,95 (46,9)	103,51 (21,79)	97,85 (36,23)	<0,001
Tardio	78,42 (42,84)	99,86 (25,41)	95,74 (31,99)	<0,001

Nota: Valores de creatinina expressos em mg% e de TFG em ml/min/1,73m² estimada pelas equações CKD-Epi (>ou=18 anos) e Schwartz (12-17anos) LRA: Lesão Renal Aguda TFG: Taxa de Filtração Glomerular Base: D-0 Precoce:0-30d Intermediário: 31-60d Tardio:61-100d

*p<0,05 Teste de Friedman

Fonte: Setor de Hematologia do HUWC

Nos gráficos 7 e 8 visualizamos o comportamento da taxa de filtração glomerular ao longo de cem dias pós TCTH nos pacientes que evoluíram com lesão renal aguda e os que não evoluíram, respectivamente. Percebe-se claramente a diferença.

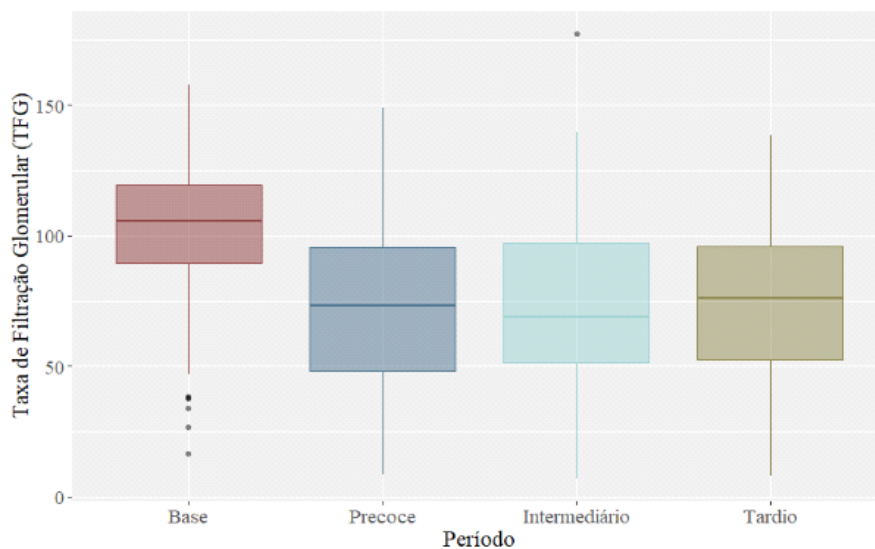


Gráfico 7 – Evolução das TFG ao longo de 100 dias pós TCTH do grupo com LRA

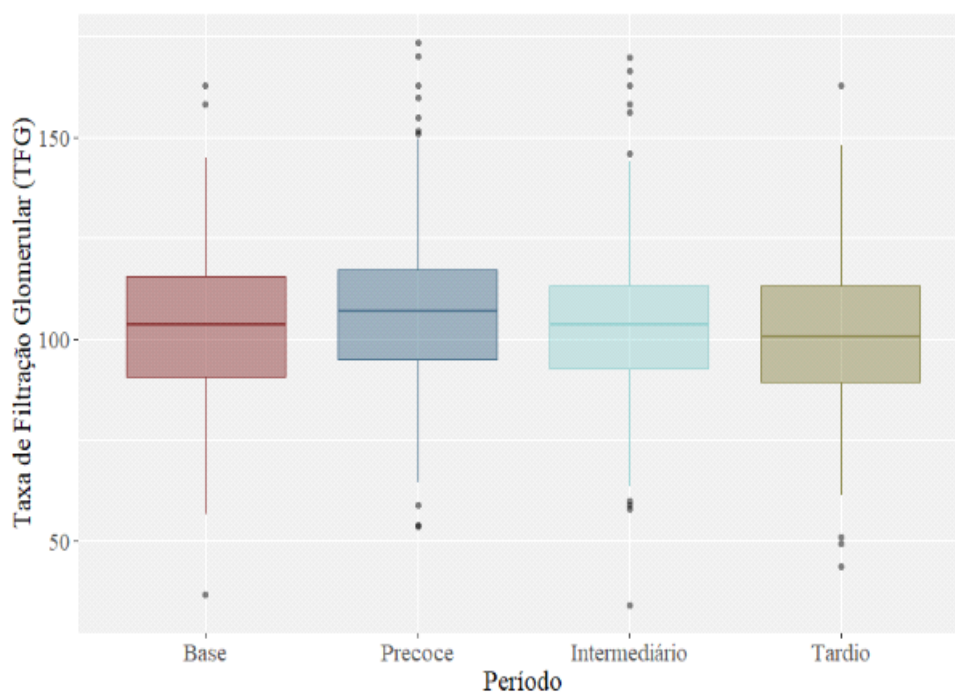


Gráfico 8 – Evolução das TFG ao longo de 100 dias pós TCTH do grupo sem LRA

Quando comparamos os sistemas de classificação RIFLE e KDIGO ,para definição e classificação da LRA no TCTH , nesse estudo, através do índice kappa , encontramos um valor de 0,96 , que sugere uma concordância quase perfeita , conforme tabela 37.

Tabela 37 – Comparação LRA RIFLE e LRA KDIGO

LRA RIFLE	LRA KDIGO			k
	Sim	Não	Total	
Sim	122	0	122	0,96
Não	7	262	269	
Total	129	262	391	

Nota: Dados expressos em frequência absoluta

Unidade amostral: evento LRA: Lesão Renal Aguda K=Índice de Cohen's kappa

KDIGO: *Kidney Disease Improvement Global*

RIFLE: *Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage*

Fonte: Serviço de Hematologia do HUWC

Em seguida, analisamos e comparamos os grupos que desenvolveram e os que não desenvolveram LRA com relação a sobrevida e ao risco acumulado de óbito. No Gráfico 9 , de sobrevida global podemos observar uma sobrevida maior que 75% no período em estudo.

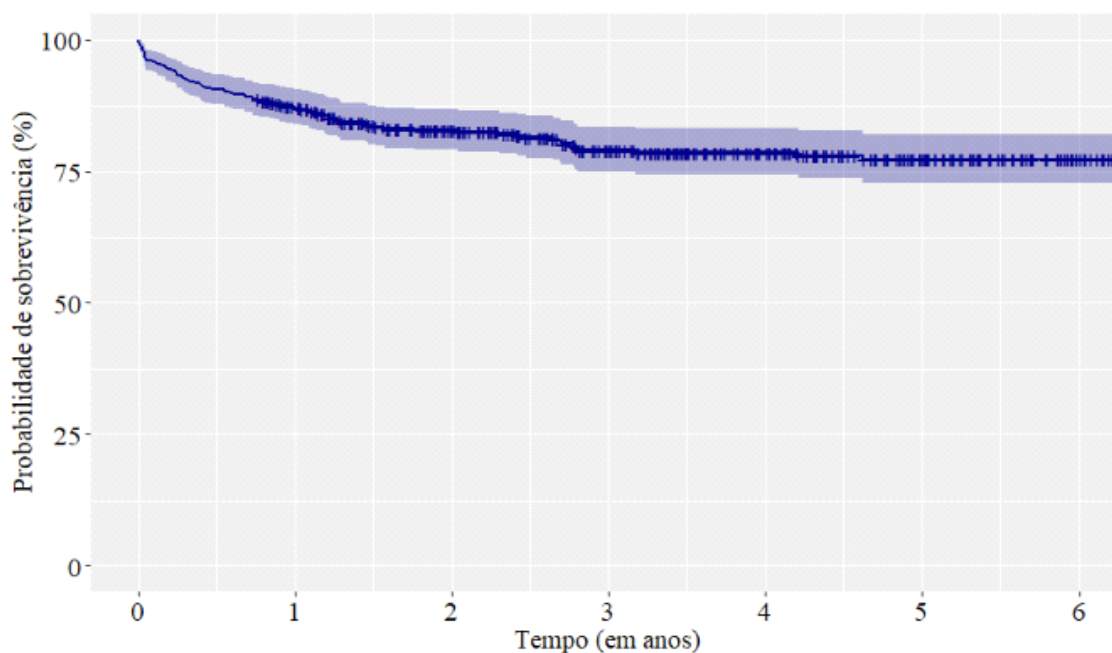


Gráfico 9 – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019 , com intervalo de confiança de 95%

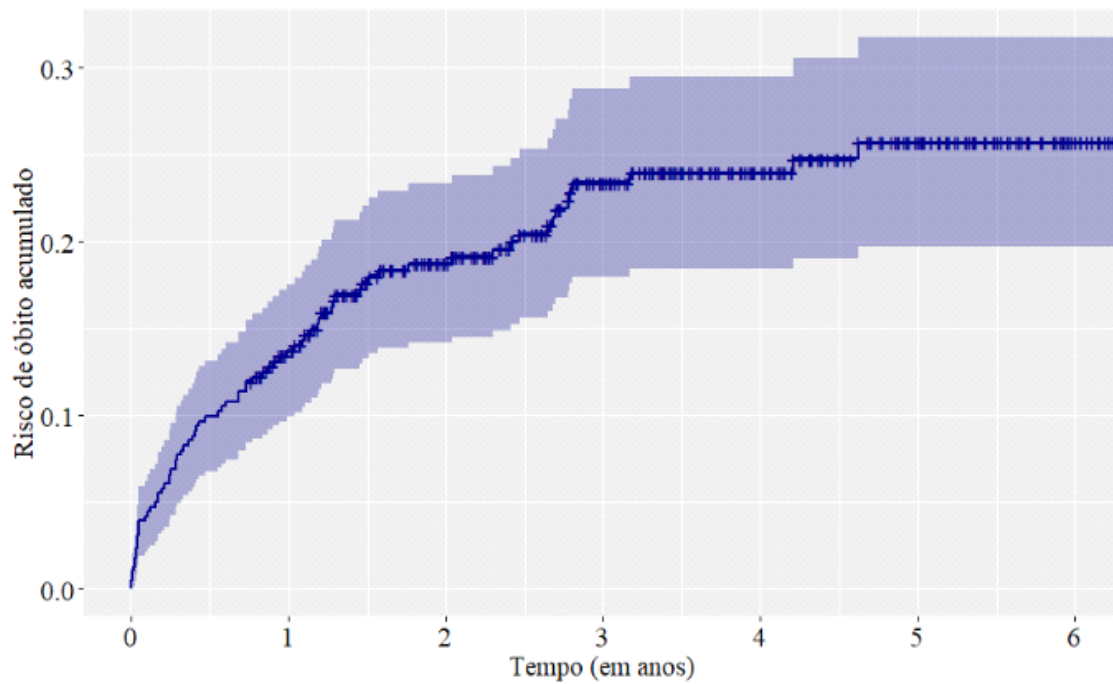


Gráfico 10 – Curva de risco acumulado dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de Jan/2014 a Dez/2019 , com intervalo de confiança de 95%

Na análise em separado das curvas ,novamente construímos a estimativa de Kaplan-Meier para sobrevida na presença e ausência de LRA e encontramos que os pacientes que sofreram LRA apresentam uma sobrevida menor que aqueles que não tiveram LRA (gráfico).

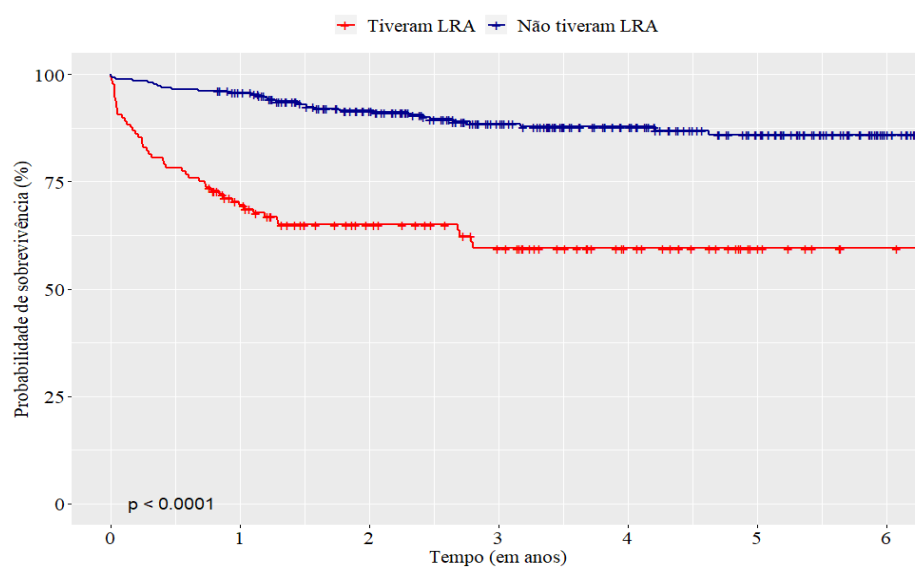


Gráfico 11 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meier dos pacientes com e sem LRA

Porém, ambos os grupos de pacientes tiveram mais do que 50% de sobrevida, o que torna inviável calcular o tempo mediano, mas se calcularmos o tempo de sobrevida de 90%, por exemplo, verificamos que o tempo aproximado ao qual sobrevivem 90% dos pacientes sem LRA é de 2,41 anos, enquanto que o tempo de sobrevida de 90% do grupo com LRA é de aproximadamente 0,10 anos. Para confirmar a diferenças nas curvas de sobrevivência daqueles com LRA e sem LRA, foi aplicado o teste de log rank, e o valor p obtido foi menor que 0,001, dessa forma com 95% de confiança podemos afirmar que os pacientes com LRA possuem menor tempo de sobrevida. No gráfico 12 vide a curva de óbito acumulado.

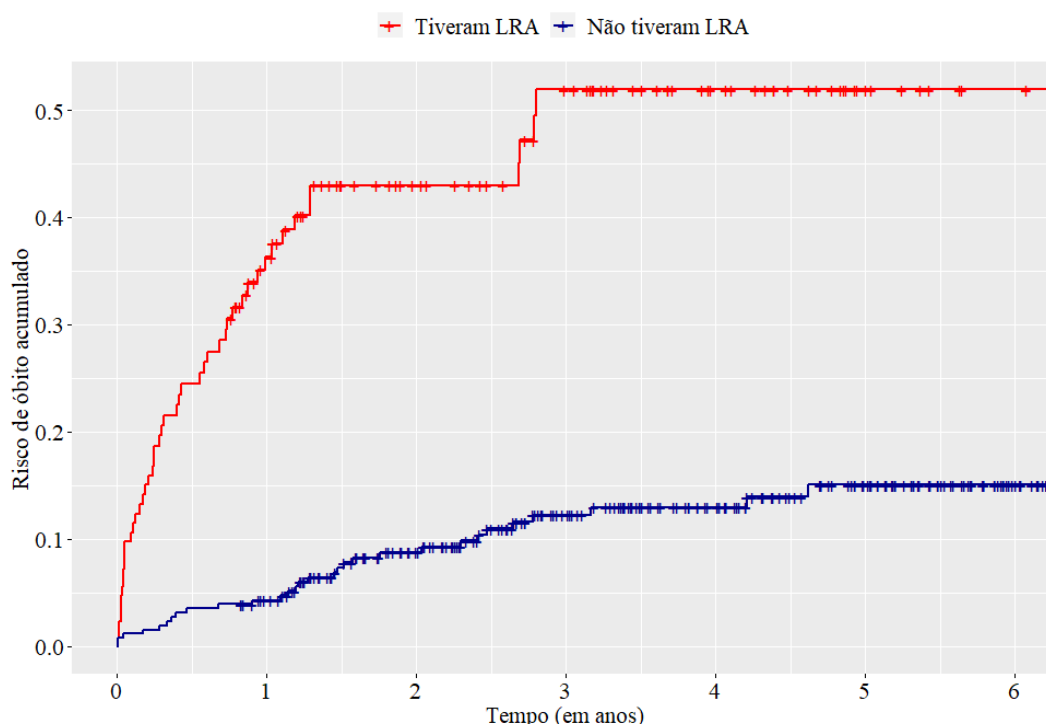


Gráfico 12 – Curva de risco acumulado dos pacientes submetidos ao TCTH no HUWC no período de janeiro/2014 a dezembro/2019 , que tiveram e que não tiveram LRA

A análise específica do tempo de sobrevida do grupo que desenvolveu LRA foi realizada comparando-se o tipo de tratamento usado, se Terapia Renal Substitutiva (TRS), no caso, hemodiálise, ou tratamento conservador (CONS). Encontramos uma diferença clara na sobrevida dos dois grupos. O grupo submetido a tratamento conservador possuiu maior tempo de sobrevida, com uma probabilidade de sobrevivência > 60% (65,9%), enquanto que o grupo TRS apresentou uma probabilidade de sobrevivência em menos de seis meses de 15%, de forma que o tempo mediano de

sobrevivência do grupo TRS é aproximadamente 0,045 anos. Foi aplicado o teste de log rank para comparação das curvas de sobrevivência e o resultado foi significativo, logo podemos confirmar que os pacientes que fizeram tratamento conservador possuem maior probabilidade de sobrevivência (gráfico 13).

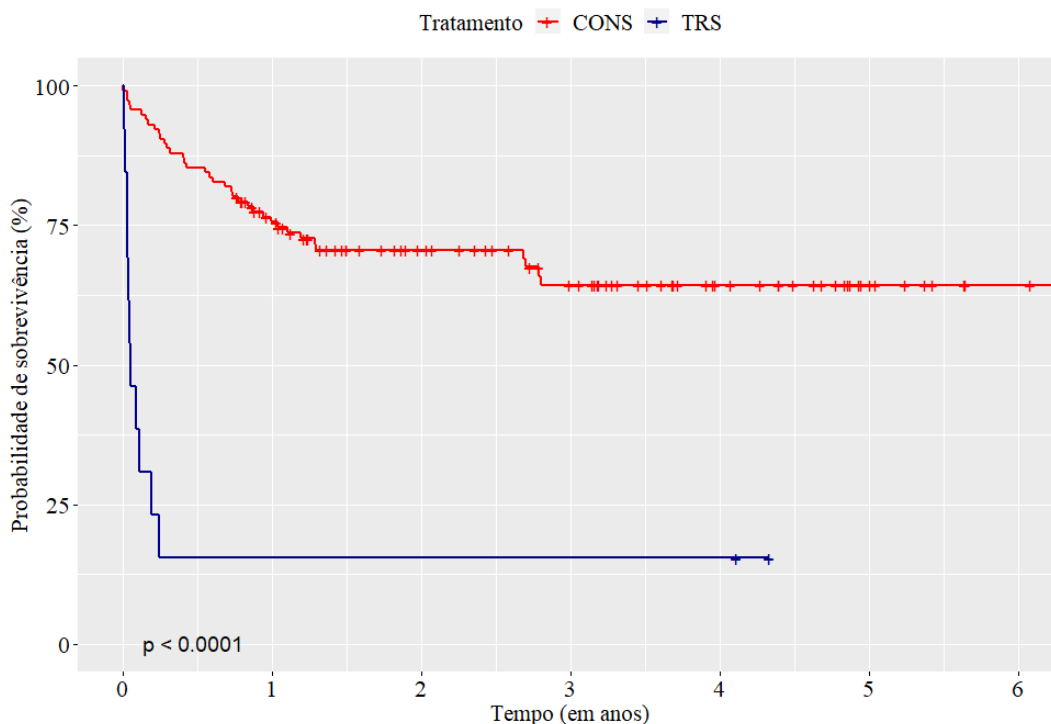


Gráfico 13 – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier dos pacientes do estudo conforme o tratamento da LRA

CONS: Conservador TRS: Terapia Renal Substitutiva)

Ao analisarmos a curva de sobrevida dos pacientes segundo a recuperação da função renal, encontramos uma sobrevida superior naqueles que recuperaram função renal. O teste log rank, com um p menor que 0,001, confirmou essa afirmativa.

Por fim, dividimos o grupo que desenvolveu LRA segundo o tratamento (Conservador= CONS e Terapia Renal Substitutiva =TRS) e avaliamos a sobrevida dos que recuperaram e dos que não recuperaram a função renal em cada um.

Os pacientes que fizeram tratamento conservador e recuperaram a função renal apresentam sobrevida maior (gráfico 14) . O valor p do teste de significância foi 0,0027, o que confirma ao nível de 5% de significância que há diferenças entre as curvas de sobrevivência comparadas (gráfico 14).

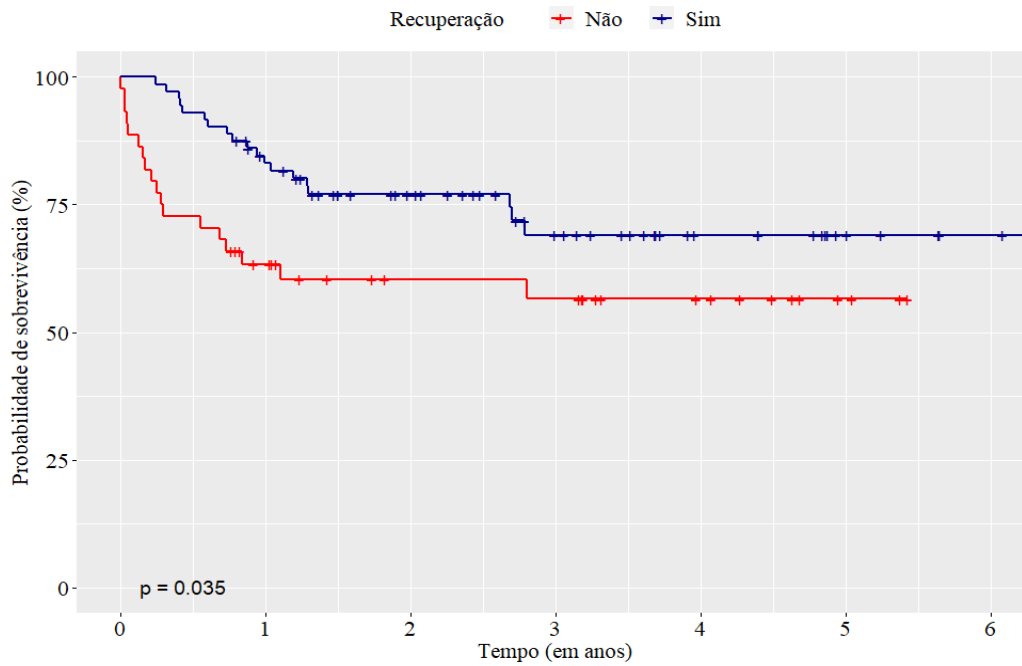


Gráfico 14 – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier dos pacientes com LRA pós TCTH, que fizeram tratamento Conservador, conforme recuperação da função renal

Entre os pacientes que fizeram TRS, não foi possível bons resultados, pois teve apenas 1 paciente que se recuperou de LRA nesse grupo, impossibilitando a comparação com aqueles que não se recuperaram, por esse motivo o teste log rank indica valor p não significativo no gráfico. Logo não podemos concluir nada a respeito dessa comparação.

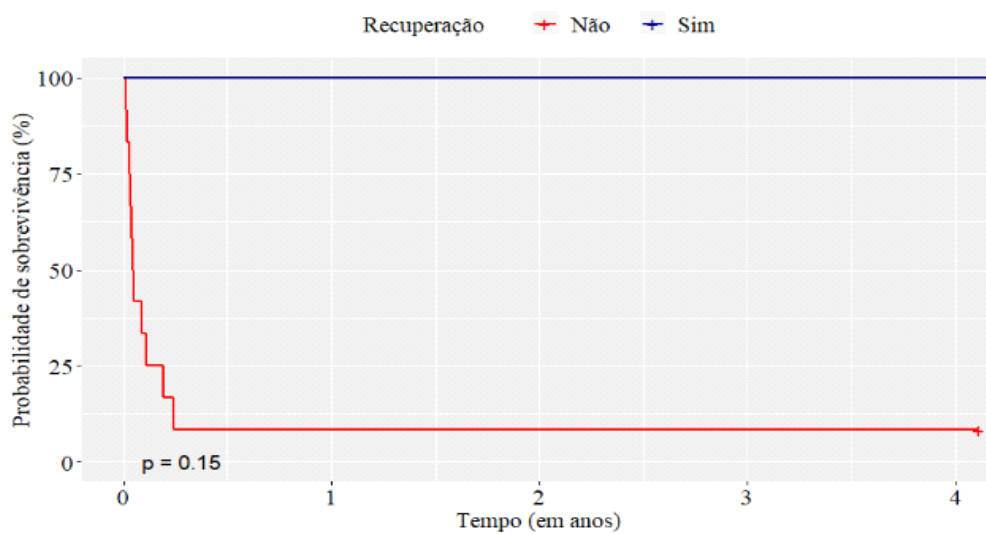


Gráfico 15 – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier dos pacientes que fizeram terapia renal substitutiva (TRS), segundo Recuperação da função renal

6 DISCUSSÃO

O Desenvolvimento de Lesão Renal Aguda pós Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas é um achado descrito em diversos estudos realizados nessa população de pacientes, porém, variáveis diferentes e em ocasiões diversas são analisadas no sentido de correlacionar e entender as reais causas e fatores de risco relacionados a essa elevada prevalência, que varia de 20-73% em todos os centros de transplante (KRISHNAPPA *et al.*, 2016).

Apesar dos avanços na medicina e de novas técnicas e fármacos, a incidência de LRA nos pacientes submetidos ao TCTH é alta e não tem mudado ao longo dos anos, além de estar associada a mortalidade a curto e a longo prazo, causando um grande impacto na demanda por recursos de saúde (THOMAS *et al.*, 2015)

Existe ampla variação na prevalência descrita nos diversos estudos devido principalmente a indefinição de um escore standard na definição e classificação da LRA, além da natureza retrospectiva dos estudos e a grande variedade de regimes de condicionamento, quando relacionados a um determinado tipo de doador especificamente. Dados recentes reportam a incidência de 12-50% no transplante autólogo, 29-54% no halogênico não mieloablativo e 19-66% no halogênico mieloablativo (BATHINI *et al.*, [s.d.]).

Considerando que a indefinição com relação ao tipo de critério utilizado para identificar e classificar a LRA, provoca uma insegurança na correlação de sua prevalência, com números muito díspares, nos últimos anos vêm-se buscando encontrar um escore que melhor caracterize o evento com sensibilidade adequada e que retrate sua ocorrência de maneira mais uniforme. Estudos correlacionando RIFLE e AKIN mostram superioridade do escore italiano na identificação da LRA no transplante de células tronco hematopoiéticas (ANDO, M. *et al.*, 2010)(KEMMNER; VERBEEK; HEEMANN, 2017).

Após a validação do KDIGO para identificação e classificação da LRA em 2012, vários centros passaram a utilizá-lo como ferramenta em diferentes áreas para detecção do distúrbio renal, confirmando sua melhor sensibilidade e precocidade nas intervenções terapêuticas, quando necessárias (THOMAS *et al.*, 2015).

Nesse estudo, o KDIGO foi adotado para o diagnóstico e classificação da LRA, considerando que ao se utilizar a creatinina sérica e o débito urinário como marcadores da função renal, este escore mostra-se superior aos demais já mencionados.

Nossos dados corroboraram essa premissa ao detectarmos pelo KDIGO um maior número de pacientes com LRA em relação ao RIFLE (THOMAS *et al.*, 2015).

A Prevalência de LRA global em nosso estudo foi de 32,99%, com 15,91% nos transplantes autólogos e 68,5% nos transplantes halogênicos. Considerando que a grande maioria dos nossos pacientes se submeteram a um regime mieloablativo de condicionamento (84,6%) comparados aos receptores que usaram regime de intensidade reduzida e não mieloablativo, nossos dados confirmam a diferença de risco entre o auto transplante e o halogênico, com significância estatística (KHALIL, A. A.; KHALIL, L. T.; AWIDI, 2019).

Várias explicações justificam essa diferença. Primeiro, a ausência de DECH no transplante autólogo, que contribui para ocorrência de lesões renais através da liberação de citocinas e lesão imune, incluindo depósitos glomerulares causando síndrome nefrótica e tubulite, ou indiretamente através da nefrotoxicidade induzida pelos inibidores de calcineurina usados na profilaxia para DECH. Diarreia, desidratação e reativação de CMV devido tratamento da DECH também contribuem para comprometimento da função renal. Somados a esses fatores, no transplante autólogo, a enxertia costuma ocorrer mais cedo, mesmo no mieloablativo, o que resulta em menos citopenia, sepse e nefrotoxicidade por antimicrobianos (LOPES; JORGE; NEVES, 2016).

Nossos receptores apresentaram uma idade mediana de 47 anos, com um mínimo de treze e um máximo de 74 anos, o que está em linha com outros estudos. Houve uma leve predominância do sexo masculino, e 41,9% apresentavam alguma comorbidade, sendo que 89,6% desses tinham até 2 comorbidades, enquanto que apenas 10,4% tinham três ou mais. Dentre todas avaliadas, aquelas que apresentaram um risco relativo maior de ocorrência de LRA foram: Hepatite B, Lítíase renal e antecedente de LRA com 1,89, 1,55 e 1,74 vezes maior risco.

Fonte celular, na avaliação dos transplantes halogênicos, não mostrou predominância na incidência de LRA, o que também corrobora dados de outros estudos. Apesar de termos usado Sangue Periférico (SP) na grande maioria dos casos, o que eleva o risco de DECH, principalmente DECH crônica, não tivemos retardos na enxertia, o que garantiu menos tempo de aplasia e menos risco de citopenia e necessidade de uso de antimicrobianos nefrotóxicos por longo período. O Sangue de cordão umbilical e placentário, apesar da vantagem de sua imensa plasticidade imune e capacidade de proliferação não foi usado como fonte celular nessa população estudada (RUGGERI *et al.*, 2016 ; BECNEL; SHPALL, 2018).

Ainda sobre os transplantes halogênicos, a maioria dos doadores foram aparentados, com identidade HLA completa em sua maioria. Doadores não aparentados e haploidênticos representaram apenas 16,54% e 9,45%. Esses dados justificam, em parte, o fato de não ter havido diferença estatisticamente significativa na ocorrência de LRA, pois prevaleceram doadores, em que se permitiu uso de regimes mieloablativos, porém com menor necessidade do uso de agentes nefrotóxicos devido menos eventos adversos relacionados a compatibilidade (KOH *et al.*, 2018).

A Doença de base apresentou grande impacto na apresentação e evolução da LRA. Entre os transplantes halogênicos, as leucemias, principalmente as agudas, contribuíram expressivamente na casuística do evento, assim como na mortalidade relacionada a doença, o que confirma dados de outros estudos relacionando a doença de base ao tipo de condicionamento necessário, o tempo de aplasia mais prolongado, períodos mais longos de vulnerabilidade às infecções e sangramentos e o uso de profilaxia para DECH, na maioria das vezes, com inibidores de calcinerina (ciclosporina ou tacrolimus) e seus efeitos sabidamente nefrotóxicos (KIZILBASH *et al.*, 2016).

Em se tratando dos regimes de condicionamento, verificamos que a grande maioria dos pacientes foram submetidos ao regime mieloablativo, porém encontramos uma incidência de lesão renal aguda discretamente mais elevada naqueles submetidos ao regime de intensidade reduzida, embora sem significância estatística. A escolha do RIC se ancora principalmente no perfil do paciente, sua idade e presença de comorbidades que desaconselham o uso de esquemas quimioterápicos mais pesados e com efeitos colaterais mais severos para o organismo. A substituição de um fármaco por outro, ou o uso de doses mais baixas de fármacos essenciais a cada tipo de procedimento, provoca uma mudança importante nos efeitos tóxicos, mantendo um efeito enxerto versus tumor significativo, a ponto de tornar elegível o paciente idoso, vulnerável a qualquer alteração no equilíbrio hemodinâmico, hidroeletrolítico, imunológico e metabólico (SCHAAP, 2019).

Nesse estudo, a incidência de LRA proporcionalmente equivalente entre os pacientes que receberam RIC e MAB, deve-se provavelmente a idade, cuja diferença entre os grupos é maior que 21 anos, com os pacientes que fizeram MAB e tiveram LRA apresentando uma mediana de 38,5 anos enquanto que aqueles que fizeram RIC e apresentaram o evento tendo uma mediana de 59 anos, o que comprova as hipóteses já construídas de que o risco de eventos adversos, dentre eles, a lesão renal aguda, se

mantém elevado, apesar da diminuição na dose e no tipo de condicionamento administrado (NAKAMURA; FORMAN, 2014).

Na análise do índice de comorbidades relacionados ao transplante de células tronco hematopoiéticas (HCT-CI) encontramos que a maioria dos nossos pacientes que receberam o aloenxerto, pontuaram como 0-1 (87,4%), e que mesmo apresentando um baixo escore, a ocorrência de lesão renal aguda foi expressiva nesse grupo, alcançando 59%, o que reforça a afirmativa de que o HCT-CI é uma ferramenta útil para previsão do evento, estando associada a um risco de lesão renal 2,4 vezes maior quando pontua 1-2 e de 5 vezes maior com HCT-CI igual ou >3 (JAGUŚ *et al.*, 2018).

Estudos prévios mostraram uma incidência cumulativa de LRA dentro dos cem primeiros dias pós TCTH nos pacientes com HCT-CI 0, 1-2 e 3 de 21,3%, 48,8% e 73,9% respectivamente. Na análise multivariada, o HCT-CI esteve associado independentemente a LRA grave, sobrevida global e mortalidade não relacionada a recidiva, comprovando a importância de aplicar o HCT-CI na previsão da lesão renal, que por si só é um forte indicador de prognóstico ruim pós TCTH (KAGOYA *et al.*, 2011).

Tivemos nove pacientes com HCT-CI igual ou >3, cuja prevalência de LRA foi de 37,5% com HCT-CI= 3 e 100% com HCT-CI= 4. Dois pacientes do primeiro grupo recuperaram função e um foi a óbito. No segundo grupo, com um paciente, houve recuperação completa da função renal. Houve recuperação da função renal em maior proporção no grupo HCT-CI 0-1, comparado aos outros grupos.

Considerando os dados apresentados, verifica-se que a avaliação baseada apenas no HCT-CI, apesar de mostrar uma correlação próxima a descrita na literatura, nos grupos de faixa etária mais elevada, percebe-se uma maior incidência da LRA em pacientes cuja pontuação encontra-se num nível mais baixo, o que corrobora a necessidade do uso de um índice complementar, notadamente nos pacientes acima de 60 anos, no sentido de melhorar a previsão da lesão renal nos primeiros cem dias pós TCTH. A Avaliação geriátrica ampla, já utilizada em vários centros de transplante, como auxiliar prognóstico na sobrevida global e na mortalidade não relacionada a recidiva, é um instrumento que pode complementar essa estratificação de risco para LRA nesse grupo de pacientes (MUFLY *et al.*, 2014).

O Tempo de instalação da LRA pós TCTH é um fator de impacto considerável, na análise da sobrevida, da gravidade e do desfecho do evento, estando relacionada a mortalidade elevada quando ocorrida nos primeiros trinta dias. Existe uma interpelação entre a precocidade da disfunção renal e o gatilho para falência de múltiplos

órgãos, quando a excessiva resposta inflamatória sistêmica acomete sistemas extrarenais. Além disso, parece haver uma interação entre a LRA precoce e o retardo ou falha na enxertia e vice-versa, o que repercute a curto e a longo prazo na sobrevida desses pacientes (SHINGAI *et al.*, 2015).

Nesse estudo, a mediana de tempo de instalação da LRA foi de 32 dias, levando em média 35 dias para recuperação. Dez por cento dos pacientes necessitaram de terapia renal substitutiva, sob a forma de hemodiálise. Avaliando os pacientes que desenvolveram a LRA em menos de 30 dias pós TCTH, o equivalente a quarenta por cento da amostra, verificamos uma mortalidade relacionada ao TCTH de 26,9% nesse grupo de pacientes, independente da terapia recebida, se conservadora ou terapia renal substitutiva. Esses achados confirmam uma mortalidade elevada nos pacientes com lesão renal aguda precoce, chegando a atingir 70-80% daqueles requerendo diálise (SINGH *et al.*, 2013).

A Semelhança de outros estudos, a influência exercida pelos fármacos administrados ao longo de todo o TCTH é relevante e chama a atenção para determinados grupos envolvidos no condicionamento e no período de aplasia. No condicionamento, os protocolos BuFlu (Busufan/Fludarabina), CyATG (Ciclofosfamida /Timoglobulina) e FluMel 140 (Fludarabina/Melfalan) estiveram associados a um risco relativo maior de LRA, com significância estatística considerável no caso do Bu/Flu, conforme relato de SWEISS *et al.*, 2016. A Nefrotoxicidade associada a esses fármacos é bem descrita, como o desenvolvimento de cistite hemorrágica, no caso do busufan e ciclofosfamida (SAWINSKI, 2014).

A Fludarabina, cuja ação mais linfodepletora se associa a maior predisposição a infecções, não apresenta nefrotoxicidade direta, mas está associada a francas crises dispépticas de náuseas, vômitos e diarreia, associadas ou não a mucosite, o que predispõe a hipovolemia, diminuição do fluxo plasmático renal e lesão renal aguda pré-renal, com possível evolução para necrose tubular aguda (NTA) (SAWINSKI, 2017).

Curiosamente, em nosso estudo os regimes de condicionamento NEAM (Novantrone, Ara-c, Etoposide e Melfalam) e MEL200 (Melfalam 200mg/m²), apesar de suas naturezas caracteristicamente mieloablativas, estiveram associadas, com significância estatística, a um menor risco de LRA, provavelmente relacionado ao tipo de receptor e ao tipo de transplante a que se submeteram que foi o auto transplante, indicado para pacientes portadores de linfomas e mielomas respectivamente. A falta de outros indicadores e fatores de risco no transplante autólogo, como retardo na enxertia, menor

tempo de citopenia, desnecessária profilaxia para DECH, entre outros, contribuiu para uma baixa incidência da LRA nesses pacientes (RENAGHAN *et al.*, 2020).

No quesito antimicrobianos/antifúngicos, em linha com a literatura, anfotericina B e polimixina B lideraram como fármacos de maior risco de lesão renal aguda, seguidos de amicacina, sendo que este último sem significância estatística devido amostra muito pequena. Voriconazol situa-se logo abaixo com um risco relativo de 2,15 vezes maior e com *p* significativo. Todos os pacientes receberam profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim, fluconazol, aciclovir e levofloxacina, o que os mantém numa mesma faixa de risco para os efeitos colaterais desses fármacos, em particular (ANGELO; HINGORANI, S., 2016).

Aminoglicosídeos e beta-lactâmicos são sabidamente causadores de necrose tubular aguda e nefrite tubulointersticial aguda. A Regeneração tubular e recuperação da função renal nesses casos leva aproximadamente 20 dias, retardada por algumas condições clínicas, como :seps e depleção de volume. Antivirais (aciclovir, tenofovir, indinavir) e antifúngicos (anfotericina B, caspofunina) estão associados a dano renal por numerosos mecanismos. No caso do Aciclovir, ocorre uma precipitação de cristais nos túbulos renais devido sua baixa solubilidade, além do seu potencial para nefrite túbulo intersticial. A nefrotoxicidade da anfotericina B resulta em disfunção tubular decorrente do edema e permeabilidade celular aumentada aos cátions por rotura da membrana. Acidose tubular distal é característica, com hipocalemia, hipomagnesemia e acidose metabólica (MORALES-ALVAREZ, 2020).

Algumas das manifestações clínicas da nefrotoxicidade da polimixina B são necrose tubular aguda, proteinúria e cilindrúria. Ela é filtrada e quase completamente reabsorvida no túbulo proximal e promove entrada de água e íons na célula por aumento da permeabilidade, levando a edema e morte celular (LOPES; JORGE; NEVES, 2016).

Com relação aos inibidores de calcineurina, baluartes na prevenção da doença enxerto contra hospedeiro (DECH), encontramos uma clara associação entre os pacientes que fizeram profilaxia com ciclosporina e o desenvolvimento de LRA, afirmativa essa corroborada pela melhora da taxa de filtração glomerular após suspensão da droga ou diminuição da dose por aumento não permissivo do nível sérico. Esses fármacos são usados em combinação com esteroides ou metotrexate, dependendo do contexto se mieloablativo ou não. Provocam vasoconstrição de arteríolas renais aferentes, disfunção endotelial glomerular e podem induzir LRA dose dependente, não havendo diferença

entre tacrolimus ou ciclosporina na incidência de LRA pós TCTH (KEMMNER; VERBEEK; HEEMANN, 2017).

Além dos efeitos vasoconstritores, os inibidores de calcineurina estão também implicados na gênese da microangiopatia trombótica (MAT), presente em diversos estudos relacionados ao TCTH, e apresentando várias etiologias, dentre elas, sepse, DECH agudo, outros fármacos, terapia de radiação prévia ou infecção. Resulta de uma lesão primária de células endoteliais que leva a formação de trombos de fibrina, hemácias fragmentadas e mudança na parede dos vasos e capilares devido a perda da função de barreira das células endoteliais (GIRSBERGER *et al.*, 2018).

Nesse estudo a presença de MAT foi detectada com presença de esquizócitos, lactato desidrogenase elevado, lesão renal aguda, teste de Coombs negativo, anemia, trombocitopenia e haptoglobina diminuída, em dezoito pacientes, o que corresponde a 14,17% dos pacientes transplantados alogênicos e 20,68% daqueles que desenvolveram LRA. As alterações encontradas foram claramente revertidas após suspensão da ciclosporina e/ou substituição por outro fármaco. Apenas um caso parece ter sido relacionado ao sirolimus (LASKIN *et al.*, 2011).

Cinquenta e nove pacientes (15,08%) desse estudo se submeteram a terapia complementar pós TCTH, por recidiva ou para manutenção da remissão. Tivemos um caso de nefrite túbulo intersticial (NTI) em uma paciente jovem (16anos), feminina, transplantada por linfoma de Hodgkin, com recidiva precoce após 4 meses, tendo feito uso de brentuximab, cuja resposta foi débil, passando a usar nivolumab, desenvolvendo LRA, cuja biópsia foi compatível com nefrite tubulointersticial aguda (PERAZELLA; SPRANGERS, 2019; SOUSA OLIVEIRA, DE *et al.*, 2019).

Nessa coorte, a prevalência de eventos precoces relacionados ao TCTH foi elevada, com predominância de neutropenia febril em 257 casos e outros eventos de natureza infecciosa, como sepse/choque séptico, infecção por citomegalovírus, BK vírus e Epstein Bar vírus, fungemia/ aspergilose pulmonar e infecção de acesso venoso central comprovada por hemocultura positiva. Esses achados são semelhantes a estudos prévios que relacionam os fatores de risco para LRA. A Sepse contribui de forma expressiva, desencadeando mecanismo pré-renal por hipovolemia devido a vasodilatação inflamatória e renal por liberação de citocinas e dano tubular direto, facilitando o desenvolvimento da disfunção renal (AUGUSTYNOWICZ *et al.*, 2019), além do efeito de shunt na microvasculatura renal, levando a deficiência na distribuição líquida de oxigênio para córtex e medula renal (MONTOMOLI; DONATI; INCE, 2019).

Entre as infecções virais, notadamente os adenovírus, citomegalovírus e BK vírus carregam um risco maior de acometimento renal, quando presentes. Adenovírus pode ser isolado em até 20% dos pacientes submetidos ao TCTH, por PCR, porém não é bem estabelecido se sua presença representa uma reativação, como o BK vírus, ou é adquirido *de novo*. Sua infecção causa uma nefrite tubulointersticial necrotizante, cuja ocorrência é rara, porém grave (SAWINSKI, 2014).

Vinte e seis pacientes em nosso estudo apresentaram infecção por citomegalovírus (CMV) nos primeiros trinta dias pós TCTH e 65,38% desses apresentaram LRA, o que ratifica afirmação prévia de SAHIN *et al.*, 2016 de que as infecções por CMV estão provavelmente no topo das causas de transplantes mal sucedidos. Embora haja uma variação geográfica, entre 40 e 80% da população mundial são infectados na adolescência e fica latente até que uma imunossupressão ocorra, levando a reativação do vírus. Idade avançada, sorologia positiva, DECH agudo e alotransplante estão entre os principais gatilhos para reativação.

A Infecção renal por CMV envolve capilares peritubulares e células endoteliais glomerulares. É tipicamente acompanhada por um infiltrado inflamatório, podendo ser até granulomatoso, frequentemente incluindo plasmócitos. A Imunohistoquímica ou hibridização *in situ* no tecido são úteis para confirmação (SCHAAP, 2019).

Nesse estudo, tivemos nove receptores alogênicos acometidos por infecção por BK vírus, o que corresponde a 7,08% da amostra e corrobora dados de outros estudos que relatam a ocorrência de cistite hemorrágica nesse grupo de pacientes em 5 a 70% (UMEDA *et al.*, 2018). Desses nove pacientes, 77,8% evoluíram com lesão renal aguda, o que caracteriza o comportamento agressivo desse vírus nos receptores de TCTH. A Lesão renal aguda é frequente nos aloreceptores, com uma incidência de 19 a 69%, porém poucos casos de nefropatia associada ao BK vírus são descritas nesses pacientes (GAGNEUX-BRUNON *et al.*, 2015).

Tivemos um caso de um paciente de 17 anos, transplantado alogênico, por anemia aplástica, doador irmão, isogrupo, medula óssea como fonte celular, que evoluiu após 32 dias do procedimento com queda da TFG, hematúria macroscópica, viremia para BK elevada e necrose do rim D confirmada após nefrectomia e detecção de inclusões virais ao histopatológico. O Paciente evoluiu com queda da TFG >25% após a lesão, porém com melhora clínica progressiva após a nefrectomia.

Síndromes clínicas relacionadas ao BK vírus incluem hematúria macroscópica ou não, disúria, dor lombar, com ou sem alteração da função renal. Entre os fatores de risco para cistite hemorrágica temos: tratamento com globulina antitimócito de coelho, viremia elevada, transplante com sangue periférico ou de cordão umbilical, presença de DECH agudo (graus 2-4), idade > 7anos, além de coinfeção com outros vírus (HINGORANI, S., 2016).

A Profilaxia para DECH, bem estabelecida em pacientes submetidos ao TCTH halogênico, foi instituída em 115 pacientes. Vinte e cinco por cento (32 pacientes) desenvolveu DECH agudo, a despeito da profilaxia, com LRA em 68,7% desse grupo. Vemos que há uma certa disparidade entre a prevalência da LRA e o aparecimento de DECH, o que nos leva a ponderar sobre a ação nefrotóxica dos inibidores de calcineurina nesse grupo somando-se ao papel inflamatório da doença enxerto contra hospedeiro. Essa hipótese é reforçada pela incidência elevada de LRA nos pacientes que desenvolveram DECH crônico, pois não parece haver correlação temporal entre as duas alterações, desde que a LRA foi identificada até os primeiros cem dias e a DECH crônica costuma ocorrer após esse período, o que descarta a correlação entre a DECH e a LRA nesse grupo. Os inibidores de calcineurina, usados na profilaxia para DECH são iniciados precocemente e persistem até o d+100, entretanto os pacientes que desenvolvem DECH crônico necessitam da permanência desses fármacos além desse período, com risco maior para toxicidade renal (SAWINSKI, 2017).

Esse raciocínio dirige a etiologia da LRA nesse grupo para múltiplas causas, convergindo mais para nefrotoxicidade relacionada aos inibidores de calcineurina como fator preponderante.

Felizmente apenas cinco pacientes submetidos a transplante alogênico evoluíram com síndrome de obstrução sinusoidal (SOS), uma condição extremamente grave, de prognóstico sombrio, associada a LRA com mecanismo semelhante a síndrome hepatorenal. A Doença venooclusiva resulta da ativação patológica da coagulação levando a obstrução dos sinusóides hepáticos e consequente hipertensão portal. É cogitada a hipótese de que a LRA seja provocada pela hipoperfusão dos rins, secundária a vasodilatação esplânica e reduzido volume efetivo. A apresentação clínica costuma ser oligúria, ascite, hepatomegalia dolorosa, hipotensão e edema. Os rins não mostram alterações estruturais, o que confirma a hipótese acima (JAGUŚ *et al.*, 2018). Três dos nossos pacientes tinham anemia aplástica, três fizeram FluCyATG como

condicionamento e três foram a óbito (60%). Apenas dois pacientes recuperaram função renal com as medidas conservadoras.

Na análise de sobrevivência, verificamos que a probabilidade de sobrevivência global chega a superar 75%, enquanto quando comparamos os pacientes que apresentaram LRA e os que não apresentaram, percebe-se claramente a diferença, em todos os pontos do tempo, entre os dois grupos. Se buscarmos 90% de sobrevida, veremos que o tempo aproximado ao qual sobrevivem 90% dos pacientes sem LRA é de 2,41 anos, enquanto que o daqueles com LRA é de 0,10 anos, o que traduz o impacto importante que a LRA determina no tempo de sobrevida dos pacientes. Essa conclusão foi confirmada com o teste de log rank, cujo valor p obtido foi menor que 0,001, no qual podemos afirmar com 95% de confiança que os pacientes com LRA possuem menor tempo de sobrevida. Esses achados confirmam estudos prévios realizados em vários centros de transplantes (CALISKAN *et al.*, 2006). Em metanálise recente BATHINI *et al.*, confirmou mortalidade significativamente mais elevada a curto e a longo prazo entre os pacientes que desenvolveram LRA após TCTH. Esses dados não tem mudado ao longo do tempo, desde que o ano do estudo não afeta a incidência de LRA, confirmada pela análise de meta-regressão, entre os estudos realizados e publicados entre os anos 1995 e 2019.

Diante dessas considerações, é preciso que reflitamos sobre as limitações que permeiam esse estudo, no sentido de se tratar de uma análise retrospectiva, com as peculiaridades que lhe dizem respeito, quanto a dificuldade no resgate de informações em tempo real, no manuseio dinâmico de variáveis como creatinina e débito urinário, cruciais na identificação e classificação da lesão renal aguda, e a incapacidade de classificar eventos como DECH, que caminham de forma linear com o grau de LRA.

Por outro lado, a perspectiva de compreensão em nosso meio da LRA nos TCTH, intervindo em suas variáveis, com o objetivo de queda dos seus números, é uma mola propulsora para que continuemos a estudar suas peculiaridades e consequências no sentido de otimizar esse procedimento de singular benefício nesse grupo de pacientes.

A Amostra utilizada, apesar de ser restrita a um único centro da cidade de Fortaleza, no estado do Ceará, o Hospital Universitário Walter Cantídio, representa uma expressiva parcela de pacientes, já que o centro é referência norte-nordeste nesse tipo de procedimento, com realização de transplantes de alta complexidade.

Trata-se também do primeiro estudo sobre LRA em pacientes submetidos ao TCTH nesse centro, com uma amostra de importância considerável, sinalizando as possíveis causas da LRA, sua evolução e o impacto na sobrevida dos pacientes, porém

expondo fragilidades e abrindo perspectivas para estudos mais específicos , com uso de biomarcadores em tempo real, na perspectiva de construção de linhas terapêuticas lúcidas e condizentes com nossa realidade .

7 CONCLUSÃO

A Prevalência de Lesão Renal Aguda nos pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas no período de janeiro/2014 a dezembro/2019 no Hospital Universitário Walter Cantídio foi de 32,99% pelo sistema KDIGO.

Houve uma diferença significativa na prevalência de lesão renal aguda entre os pacientes considerando o tipo de transplante. Nos transplantados autólogos a incidência foi de 15,91% e nos alogênicos de 65,81%.

Houve uma concordância quase perfeita entre os sistemas KDIGO e RIFLE na identificação da lesão renal aguda nesse grupo de pacientes.

Os fatores de risco mais importantes relacionados a LRA , nesse estudo foram : Tipo de doador ,doença de base , tempo de enxertia, condicionamentos BuFlu , CyATG e FluCyATG, uso de > 3 antimicrobianos, uso de anfotericina B , amicacina e polimixina B, sepse /choque séptico, fungemia , citomegalovirose , infecção por BK vírus, profilaxia p/ DECH (Ciclosporina e MTX) e síndrome de obstrução sinusoidal.

A Doença de base teve impacto considerável no risco de desenvolvimento da lesão renal aguda, com leucemia apresentando um risco 3 vezes maior.

Lesão renal aguda determinou um impacto relevante na sobrevida global e na mortalidade não relacionada a recidiva.

A Precocidade de instalação da lesão renal aumenta o risco de morte relacionado ao TCTH.

A Necessidade de terapia renal substitutiva esteve associada a piora da sobrevida.

A Recuperação da função renal se relaciona com uma maior taxa de sobrevida.

REFERÊNCIAS

ABBRUZZESE, L. *et al.* Long term cryopreservation in 5% DMSO maintains unchanged CD34+cells viability and allows satisfactory hematological engraftment after peripheral blood stem cell transplantation. **Vox Sanguinis**, 2013. v. 105, n. 1, p. 77–80.

ADKINS, D. R.; DIPERSIO, J. F. Total body irradiation before an allogeneic stem cell transplantation: Is there a magic dose? **Current Opinion in Hematology**, 2008. v. 15, n. 6, p. 555–560.

AFESSA, B.; PETERS, S. G. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, 2006. v. 27, n. 3, p. 297–309.

ANDO, M. *et al.* A comparative assessment of the RIFLE, AKIN and conventional criteria for acute kidney injury after hematopoietic SCT. **Bone Marrow Transplantation**, 2010. v. 45, n. 9, p. 1427–1434.

ANDO, Minoru. An overview of kidney disease following hematopoietic cell transplantation. **Internal Medicine**, 2018. v. 57, n. 11, p. 1503–1508.

ANGELO, J. R.; HINGORANI, S. Hematopoietic Stem Cell Transplant – Related Kidney Disease. **Onco-Nephrology Curriculum**, 2016. p. 1–7. Disponível em: <https://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/onco/>.

ARELLANO, J. *et al.* Prevalence of renal impairment and use of nephrotoxic agents among patients with bone metastases from solid tumors in the United States. **Cancer Medicine**, 2015. v. 4, n. 5, p. 713–720.

AUGUSTYNOWICZ, M. *et al.* Markers of acute kidney injury in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, 2019. v. 28, n. 8, p. 1111–1118.

BARRIGA, F. *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation: Clinical use and perspectives. **Biological Research**, 2012. v. 45, n. 3, p. 307–316.

BATHINI, T. *et al.* **Incidence and Mortality of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis** Article type : Original article Authors : Swetha R Kanduri , MD 1 , Wisit Cheungpasitporn , MD 1 , Charat. [s.d.].

BAZINET, A.; POPRADI, G. A general practitioner’s guide to hematopoietic stem-cell transplantation. **Current Oncology**, 2019. v. 26, n. 3, p. 187–191.

BECNEL, M.; SHPALL, E. J. Current and future status of stem cell expansion. **Current Opinion in Hematology**, 2018. v. 25, n. 6, p. 446–451.

BELLOMO, R. *et al.* Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. **Critical care (London, England)**, 2004. v. 8, n. 4.

BENOIT, S. W. *et al.* A novel strategy for identifying early acute kidney injury in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, 2019. v. 54, n. 9, p. 1453–1461. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41409-018-0428-6>>.

BERGLUND, S. *et al.* Advances in umbilical cord blood cell therapy: the present and the future. **Expert Opinion on Biological Therapy**, 2017. v. 17, n. 6, p. 691–699. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2017.1316713>>.

BEYAR-KATZ, O. *et al.* Adult Nephrotic Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Renal Pathology is the Best Predictor of Response to Therapy. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, 2016. v. 22, n. 6, p. 975–981. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.12.014>>.

CALISKAN, Y. *et al.* Early renal injury after myeloablative allogeneic and autologous hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, 2006. v. 38, n. 2, p. 141–147.

CANET, E. *et al.* Acute kidney injury in critically ill allo-HSCT recipients. **Bone Marrow Transplantation**, 2014. v. 49, n. 8, p. 1121–1122.

CARRERAS, E. *et al.* The EBMT Handbook: Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. **The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies**, 2018. p. 1–702.

CHENG, J. C.; SCHULTHEISS, T. E.; WONG, J. Y. C. Impact of Drug Therapy, Radiation Dose, and Dose Rate on Renal Toxicity Following Bone Marrow Transplantation. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, 2008. v. 71, n. 5, p. 1436–1443.

CHERTOW, G. M. *et al.* Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, 2005. v. 16, n. 11, p. 3365–3370.

COHEN, Y.; NAGLER, Arnon. Umbilical cord blood transplantation - How, when and for whom? **Blood Reviews**, 2004. v. 18, n. 3, p. 167–179.

- COPELAN, E. A. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. 2006. p. 1813–1826.
- FAN, W. *et al.* Current understanding and future directions in the application of TIMP-2 and IGFBP7 in AKI clinical practice. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, 2019. v. 57, n. 5, p. 567–576.
- GAGNEUX-BRUNON, A. *et al.* A case of BK virus nephropathy in a stem cell transplant recipient: A rare or under-recognized cause for Acute Kidney injury. **Medecine et Maladies Infectieuses**, 2015. v. 45, n. 8, p. 331–334. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2015.06.001>>.
- GIRAUD, P. *et al.* L'irradiation corporelle totale: Les indications actuelles. **Cancer/Radiothérapie**, 1998. v. 2, n. 3, p. 245–251.
- GIRSBERGER, M. *et al.* Kidney Pathology after Hematologic Cell Transplantation—A Single-Center Observation Study of Indication Biopsies and Autopsies. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, 2018. v. 24, n. 3, p. 571–580. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.11.008>>.
- GUILLERMO GARCIA-MANERO, HUI YANG, SHAO-QING KUANG, SUSAN O'BRIEN, DEBORAH THOMAS, And H. K. 基因的改变 NIH Public Access. **Bone**, 2005. v. 23, n. 1, p. 1–7. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>>.
- GULBAS, Z. Haploidentical stem cell transplantation-bone marrow vs peripheral blood. **Transfusion and Apheresis Science**, 2018. v. 57, n. 2, p. 168–170. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.04.015>>.
- GYURKOCZA, B.; SANDMAIER, B. M. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: One size does not fit all. **Blood**, 2014. v. 124, n. 3, p. 344–353.
- HALL, J. E. **Guyton & Hall Fundamentos de Fisiologia**. [S.l.]: [s.n.], 2012.
- HINGORANI, S. Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. **New England Journal of Medicine**, 2016. v. 374, n. 23, p. 2256–2267.
- HINGORANI, S. R. *et al.* Acute renal failure after myeloablative hematopoietic cell transplant: Incidence and risk factors. **Kidney International**, 2005. v. 67, n. 1, p. 272–277.
- _____ *et al.* Albuminuria in Hematopoietic Cell Transplantation Patients: Prevalence, Clinical Associations, and Impact on Survival. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, 2008. v. 14, n. 12, p. 1365–1372. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.09.015>>.

- HIRSCH, H. H.; STEIGER, J. Polyomavirus BK. **Lancet Infectious Diseases**, 2003. v. 3, n. 10, p. 611–623.
- HÖFER, T.; RODEWALD, H. R. Output without input: the lifelong productivity of hematopoietic stem cells. **Current Opinion in Cell Biology**, 2016. v. 43, p. 69–77.
- HUTCHINSON, F. *et al.* TRANSPLANTATION OF PERIPHERAL - BLOOD CELLS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC CANCERS WITH HEMATOLOGIC CANCERS. 2001. v. 344, n. 3, p. 175–181.
- JAGUŚ, D. *et al.* Kidney dysfunction after hematopoietic cell transplantation—Etiology, management, and perspectives. **Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy**, 2018. v. 11, n. 4, p. 195–205.
- JODELE, S. *et al.* Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: A study in children and young adults. **Blood**, 2014. v. 124, n. 4, p. 645–653.
- KAGOYA, Y. *et al.* Pretransplant Predictors and Posttransplant Sequels of Acute Kidney Injury after Allogeneic Stem Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, 2011. v. 17, n. 3, p. 394–400. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.07.010>>.
- KELLUM, J. A. *et al.* Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: A KDIGO summary (Part 1). **Critical Care**, 2013. v. 17, n. 1, p. 1–15.
- _____; BELLOMO, R.; RONCO, C. Definition and classification of acute kidney injury. **Nephron - Clinical Practice**, 2008. v. 109, n. 4.
- KEMMNER, S.; VERBEEK, M.; HEEMANN, U. Renal dysfunction following bone marrow transplantation. **Journal of Nephrology**, 2017. v. 30, n. 2, p. 201–209. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40620-016-0345-y>>.
- KHALIL, A. A.; KHALIL, L. T.; AWIDI, A. Incidence, risk factors and prognosis of acute kidney injury following hematopoietic stem cell transplant: A pilot study. **International Journal of Stem Cells**, 2019. v. 12, n. 1, p. 43–50.
- KIZILBASH, S. J. *et al.* **HHS Public Access**. 2016. v. 22, n. 7, p. 1264–1270.
- KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. **Berne e Levy: Fisiologia**. [S.l.]: [s.n.], 2009. V. 53.
- KOH, K. N. *et al.* Acute Kidney Injury in Pediatric Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, 2018. v. 24, n. 4, p. 758–764. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.11.021>>.

- KRISHNAPPA, V. *et al.* Acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation: A review. **International Journal of Nephrology**, 2016. v. 2016.
- LASKIN, B. L. *et al.* Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: Hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. **Blood**, 2011. v. 118, n. 6, p. 1452–1462.
- LEVEY, A. S.; INKER, L. A. Improving glomerular filtration rate estimation. **Kidney International**, 2019. v. 95, n. 5, p. 1017–1019.
- LI, P. K. T.; BURDMANN, E. A.; MEHTA, R. L. Acute kidney injury: Global health alert. **Transplantation**, 2013. v. 95, n. 5, p. 653–657.
- LJUNGMAN, P. *et al.* Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe 2009. **Bone Marrow Transplantation**, 2010. v. 45, n. 2, p. 219–234. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2009.141>>.
- LOPES, J. A. *et al.* Acute renal failure following myeloablative autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation [4]. **Bone Marrow Transplantation**, 2006. v. 38, n. 10, p. 707.
- _____; JORGE, S.; NEVES, M. Acute kidney injury in HCT: An update. **Bone Marrow Transplantation**, 2016. v. 51, n. 6, p. 755–762. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2015.357>>.
- MCSWEENEY, P. A. *et al.* Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: Replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. **Blood**, 2001. v. 97, n. 11, p. 3390–3400.
- MEHTA, R. L. *et al.* Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. **Critical Care**, 2007. v. 11, n. 2, p. 1–8.
- MIMA, A. *et al.* Incidence of acute kidney disease after receiving hematopoietic stem cell transplantation: A single-center retrospective study. **PeerJ**, 2019. v. 2019, n. 2, p. 1–10.
- MONTOMOLI, J.; DONATI, A.; INCE, C. Acute Kidney Injury and Fluid Resuscitation in Septic Patients: Are We Protecting the Kidney? **Nephron**, 2019. v. 143, n. 3, p. 170–173.
- MORALES-ALVAREZ, M. C. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. **Advances in Chronic Kidney Disease**, 2020. v. 27, n. 1, p. 31–37. Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.001>>.

- MORI, Jinichi *et al.* Risk assessment for acute kidney injury after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation based on acute kidney injury network criteria. **Internal Medicine**, 2012. v. 51, n. 16, p. 2105–2110.
- MUFFLY, L. S. *et al.* Geriatric assessment to predict survival in older allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients. **Haematologica**, 2014. v. 99, n. 8, p. 1373–1379.
- NAKAMURA, R.; FORMAN, S. J. Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation: Considerations for evidence-based GVHD prophylaxis. **Expert Review of Hematology**, 2014. v. 7, n. 3, p. 407–421.
- ORLIC, L. *et al.* Kidney complications due to hematopoietic stem cell transplantation - A disorder of an increasing incidence? **BANTAO Journal**, 2014. v. 12, n. 2, p. 90–96.
- OUDSHOORN, M. *et al.* Hematopoietic Stem Cell Donor Selection: the Eurodonor Experience. **Human Immunology**, 2006. v. 67, n. 6, p. 405–412.
- PAIX, A. *et al.* Total body irradiation in allogeneic bone marrow transplantation conditioning regimens: A review. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, 2018. v. 123, n. July 2017, p. 138–148. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.01.011>>.
- PARIKH, C. R.; COCA, S. G. Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation. **Kidney International**, 2006. v. 69, n. 3, p. 430–435.
- PASSWEG, J. R. *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: More than 40 000 transplants annually. **Bone Marrow Transplantation**, 2016. v. 51, n. 6, p. 786–792.
- PATON, E. J. A.; COUTINHO, M. A.; VOLTARELLI, J. C. Diagnóstico E Tratamento De Complicações Agudas Do Transplante De Células Progenitoras Hematopoéticas. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, 2000. v. 33, n. 3, p. 264.
- PERAZELLA, M. A.; ROSNER, Mitchell H. Acute Kidney Injury in Patients With Cancer. **Oncology (Williston Park, N.Y.)**, 2018. v. 32, n. 7, p. 351–359.
- _____; SPRANGERS, B. AKI in patients receiving immune checkpoint inhibitors. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, 2019. v. 14, n. 7, p. 1077–1079.
- POLYOMAVIRUS, B. K.; ASPECTS, C. Crossm Immune Regulation, and Emerging Therapies. 2017. v. 30, n. 2, p. 503–528.

- PRÓKAI, Á. *et al.* Calcineurin-inhibition Results in Upregulation of Local Renin and Subsequent Vascular Endothelial Growth Factor Production in Renal Collecting Ducts. **Transplantation**, 2016. v. 100, n. 2, p. 325–333.
- RENAGHAN, A. D. *et al.* Acute kidney injury and CKD associated with hematopoietic stem cell transplantation. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, 2020. v. 15, n. 2, p. 289–297.
- RODRIGUES, F. B. *et al.* Incidence and Mortality of Acute Kidney Injury after Myocardial Infarction: A Comparison between KDIGO and RIFLE Criteria. **PLoS ONE**, 2013. v. 8, n. 7, p. 1–8.
- RONCO, C.; BELLOMO, R.; KELLUM, J. A. Acute kidney injury. **The Lancet**, 2019. v. 394, n. 10212, p. 1949–1964. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32563-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32563-2)>.
- RUGGERI, A. *et al.* Definition of GvHD-free, relapse-free survival for registry-based studies: An ALWP-EBMT analysis on patients with AML in remission. **Bone Marrow Transplantation**, 2016. v. 51, n. 4, p. 610–611. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2015.305>>.
- SACCARDI, R.; GUALANDI, F. Hematopoietic stem cell transplantation procedures. **Autoimmunity**, 2008. v. 41, n. 8, p. 570–576.
- SAHIN, U. *et al.* An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Journal of Infection and Chemotherapy**, 2016. v. 22, n. 8, p. 505–514. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2016.05.006>>.
- SAWINSKI, D. The Kidney Effects of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Advances in Chronic Kidney Disease**, 2014. v. 21, n. 1, p. 96–105. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2013.08.007>>.
- _____. Kidney Disease Associated with Hematopoietic Stem Cell Transplant. **Journal of Onco-Nephrology**, 2017. v. 1, n. 1, p. 24–29.
- SCHAAP, N. Stem cell transplantation. **HemaSphere**, 2019. v. 3, n. S2, p. 163.
- SCHREZENMEIER, H. *et al.* Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. **Blood**, 2007. v. 110, n. 4, p. 1397–1400.
- SHINGAI, N. *et al.* Early-onset acute kidney injury is a poor prognostic sign for allogeneic SCT recipients. **Bone Marrow Transplantation**, 2015. v. 50, n. 12, p. 1557–1562. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2015.188>>.

- SINGH, N. *et al.* Kidney complications of hematopoietic stem cell transplantation. **American Journal of Kidney Diseases**, 2013. v. 61, n. 5, p. 809–821. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.09.020>>.
- SIOUD, M. RNA therapeutics: function, design, and delivery. Preface. **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)**, 2010. v. 629.
- SORROR, M. L. *et al.* Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. **Blood**, 2005. v. 106, n. 8, p. 2912–2919.
- SOUSA OLIVEIRA, D. DE *et al.* Interstitial nephritis associated with nivolumab in a patient with hodgkin lymphoma. **Revista da Associacao Medica Brasileira**, 2019. v. 68, n. 7, p. 934–936.
- SWEISS, K. *et al.* Melphalan 200 mg/m² in patients with renal impairment is associated with increased short-term toxicity but improved response and longer treatment-free survival. **Bone Marrow Transplantation**, 2016. v. 51, n. 10, p. 1337–1341.
- TASHKIN, D. P. *et al.* Reduced Mortality after Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. **New England Journal of Medicine**, 2008. v. 359, p. 1543–1554.
- TERRIER, B. *et al.* Post-allogeneic haematopoietic stem cell transplantation membranous nephropathy: Clinical presentation, outcome and pathogenic aspects. **Nephrology Dialysis Transplantation**, 2007. v. 22, n. 5, p. 1369–1376.
- THOMAS, E. D. *et al.* Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. **The Journal of clinical investigation**, 1959. v. 38, n. 10, p. 1709–1716.
- THOMAS, M. E. *et al.* The definition of acute kidney injury and its use in practice. **Kidney International**, 2015. v. 87, n. 1, p. 62–73. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.328>>.
- THORSBY, E. A short history of HLA. **Tissue Antigens**, 2009. v. 74, n. 2, p. 101–116.
- TICHELLI, André *et al.* Late complications after hematopoietic stem cell transplantation. **Expert Review of Hematology**, 2009. v. 2, n. 5, p. 583–601.
- UMEDA, K. *et al.* High incidence of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in children after second or third allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Pediatric Transplantation**, 2018. v. 22, n. 4, p. 1–8.
- URBANO-ISPIZUA, A. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: Stem cell source. **Best Practice and Research: Clinical Haematology**, 2007. v. 20, n. 2, p. 265–280.

URBSCHAT, A.; OBERMÜLLER, N.; HAFERKAMP, A. Biomarkers of kidney injury.

Biomarkers, 2011. v. 16, n. SUPPL. 1, p. 21–30.

VENKATARAMAN, R.; KELLUM, J. A. Defining acute renal failure: The RIFLE criteria. **Journal of Intensive Care Medicine**, 2007. v. 22, n. 4, p. 187–193.

ANEXO

PLATAFORMA BRASIL

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DA LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS.

Pesquisador: PASTORA MARIA ARAUJO DUARTE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 30198920.2.0000.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.023.370

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa apresentado a Disciplina Metodologia da Investigação Científica do curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacéuticas Universidade Federal do Ceará.

O referido projeto se propõe a estudar a frequência da lesão renal aguda pós transplante, em pacientes adultos, bem como avaliar as possíveis associações da lesão renal com a doença de base, o tipo de transplante, o condicionamento, a fonte de célula, as condições pré-existentes, o uso de imunossuppressores, antimicrobianos, antifúngicos, DECH aguda e crônica.

O projeto será desenvolvido no Hospital Universitario Walter Cantidio (HUWC) da Universidade Federal do Ceara (UFC). O estudo será retrospectivo, descritivo e observacional, o qual se utilizará da revisão de prontuários médicos de pacientes submetidos a transplante de medula óssea autólogo e alogênico entre o período de janeiro de 2015 a dezembro de 2019 (cinco anos). A Avaliação para a presença de Lesão Renal Aguda será estabelecida pelos critérios do KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes).

Orçamento: R\$1.130,00 - Financiamento Próprio

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo,1142
Bairro: RodolfoTeófilo **CEP:** 60.430-270
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (55)3366-8589 **Fax:** (55)99257-4630 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC



Continuação do Parecer: 4.023.370

Cronograma: 1º semestre de 2020 a 2º de 2021

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL:

Estudar a ocorrência de lesão renal aguda (LRA) em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) no Hospital Universitário Walter Cantídio.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Caracterizar o perfil sociodemográfico (idade, sexo, estado civil, escolaridade, profissão), clínico e laboratorial dos pacientes com lesão renal aguda pós transplante;
- Caracterizar e estadiar a lesão renal aguda pós-TCTH através do KDIGO;
- Associar a lesão renal aguda com as variáveis relacionadas ao TCTH (tipo de doença, tipo do transplante, regime de condicionamento, fonte de células e uso de fármacos);
- Medir o tempo médio para recuperação da função renal naqueles pacientes em uso de Terapia Renal Substitutiva (TRS);
- Associar o grau da lesão renal à sobrevida global e a sobrevida livre de eventos;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora relatou:

Os riscos são considerados mínimos visto que não será realizado nenhum procedimento em você e nos participantes do estudo. O risco do presente estudo está relacionado com o sigilo das informações e dados dos participantes da pesquisa.

Não existe benefícios diretos a você e aos participantes do estudo, entretanto, é possível que conhecendo os dados dos pacientes transplantados e verificando a ocorrência da lesão renal aguda, há a possibilidade de aprimorar os cuidados dos pacientes nesta situação.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa exequível

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-270
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8559 Fax: (85)99267-4630 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC



Continuação do Parecer: 4.023.370

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresentou:

1. Folha de rosto assinada
2. Carta de Encaminhamento
3. Projeto de Pesquisa
4. Pedido de Isenção TCLE
5. Cronograma
6. Orçamento
7. Autorização da Chefe
8. Declaração de Concordância
9. Termo Fiel Depositário

Recomendações:

A pesquisadora deverá acrescentar endereço do CEP no TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa sem impedimentos éticos

Considerações Finais a critério do CEP:

A pesquisadora deverá apresentar relatório final a este CEP ao término da presente pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1527952.pdf	28/04/2020 11:58:03		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_28abr2020.pdf	28/04/2020 11:58:25	PASTORA MARIA ARAUJO DUARTE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_28abr2020.docx	28/04/2020 11:58:18	PASTORA MARIA ARAUJO DUARTE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_28abr2020.pdf	28/04/2020 11:58:07	PASTORA MARIA ARAUJO DUARTE	Aceito

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-270
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8599 Fax: (85)99267-4530 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC



Continuação do Parecer: 4.023.370

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_28abr2020.docx	28/04/2020 11:54:39	PASTORA MARIA ARAUJO DUARTE	Aceito
Outros	11b_CV_Jattes_Romelia.pdf	17/03/2020 09:39:30	PASTORA MARIA ARAUJO DUARTE	Aceito
Outros	11a_CV_Jattes_Pastora.pdf	17/03/2020 09:39:05	PASTORA MARIA ARAUJO DUARTE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	10_Termo_de_compromisso_prontuarios.pdf	17/03/2020 09:37:30	PASTORA MARIA ARAUJO DUARTE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	9_Fiel_Depositario.pdf	17/03/2020 09:37:18	PASTORA MARIA ARAUJO DUARTE	Aceito
Declaração de concordância	8_Declaracao_de_Concordancia.pdf	17/03/2020 09:34:31	PASTORA MARIA ARAUJO DUARTE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	7_Autorizacao_da_Chefia.pdf	17/03/2020 09:34:13	PASTORA MARIA ARAUJO DUARTE	Aceito
Orçamento	6_Orçamento.pdf	17/03/2020 09:33:33	PASTORA MARIA ARAUJO DUARTE	Aceito
Cronograma	5_Cronograma.pdf	17/03/2020 09:29:57	PASTORA MARIA ARAUJO DUARTE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	4_Pedido_de_Isencao_TCLE.pdf	17/03/2020 09:29:42	PASTORA MARIA ARAUJO DUARTE	Aceito
Outros	2_Carta_de_encaminhamento.pdf	17/03/2020 09:26:01	PASTORA MARIA ARAUJO DUARTE	Aceito
Outros	2_Carta_de_encaminhamento.doc	17/03/2020 09:25:35	PASTORA MARIA ARAUJO DUARTE	Aceito
Folha de Rosto	1_Folha_de_Rosto_assinada.pdf	17/03/2020 09:24:58	PASTORA MARIA ARAUJO DUARTE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 12 de Maio de 2020

Assinado por:
Maria Helane Costa Gurgel
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-270
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3365-8589 Fax: (85)99257-4630 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br