Fernanda Toledo Piza Ferraz

**INCIDÊNCIA DE LESÃO RENAL AGUDA, NO PERÍODO PERI
INFUSÃO CELULAR, EM PACIENTES SUBMETIDOS AO
TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

Dissertação apresentada à Sociedade
Beneficente Israelita Brasileira Albert
Einstein para obtenção do Título de Mestra
em Ciências da Saúde.

São Paulo

2018

Fernanda Toledo Piza Ferraz

**INCIDÊNCIA DE LESÃO RENAL AGUDA, NO PERÍODO PERI
INFUSÃO CELULAR, EM PACIENTES SUBMETIDOS AO
TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

Dissertação apresentada à Sociedade
Beneficente Israelita Brasileira Albert
Einstein para obtenção do Título de Mestra
em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Marcelino de Souza
Durão Junior

São Paulo
2018

F381i

Ferraz, Fernanda Toledo Piza

Incidência de lesão renal aguda, no período peri infusão celular, em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas / Fernanda Toledo Piza Ferraz. -- São Paulo, 2018.
viii, 23 f., il.

Dissertação (Mestrado) – Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Incidence of acute kidney injury in the peri-cell infusion period in patients subjected to hematopoietic stem cell transplantation.*

1. Lesão renal aguda. 2. Transplante de células-tronco hematopoéticas.

NLM – WJ 342

SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA ALBERT EINSTEIN

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Fernanda Toledo Piza Ferraz

**INCIDÊNCIA DE LESÃO RENAL AGUDA, NO PERÍODO PERI INFUSÃO
CELULAR, EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE
CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

Presidente da banca: Prof. Dr. Marcelino de Souza Durão Junior

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Dr. Henrique Palomba

Dr. Marcelo Costa Batista

Dra. Iracema Esteves

Membros suplentes:

Dr. Lucio Roberto Requião Moura

Dr. Igor Rafael Sincos

Data de Aprovação: 05/02/2018.

Sumário

Lista de tabelas	vi
Lista de abreviaturas e símbolos	vii
Resumo	viii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos.....	2
2 REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1 Classificação da lesão renal aguda	3
2.2 Transplante de células-tronco hematopoiéticas e lesão renal aguda	3
3 MÉTODOS	9
3.1 Análise estatística.....	11
3.2 Aspectos éticos	12
4 RESULTADOS	13
4.1 Fatores de risco para lesão renal aguda	16
5 DISCUSSÃO	19
6 CONCLUSÕES	21
7 REFERÊNCIAS	22
Abstract	

Lista de tabelas

Tabela 1. Perfil clínico dos pacientes do estudo	13
Tabela 2. Descrição das medidas da função renal	14
Tabela 3. Descrição das informações do transplante de células-tronco hematopoiéticas	15
Tabela 4. Característica da evolução dos pacientes	15
Tabela 5. Drogas e transfusão durante internação	16
Tabela 6. Análise univariada dos fatores de risco para lesão renal aguda	16
Tabela 7. Fatores de risco para lesão renal aguda dentre as medidas da função renal	17
Tabela 8. Fatores de risco para lesão renal aguda dentre as informações do transplante.....	17
Tabela 9. Fatores de risco para lesão renal aguda dentre as informações da admissão	17
Tabela 10. Fatores de risco para lesão renal aguda dentre os tratamentos utilizados .	18
Tabela 11. Risco relativo estimado para lesão renal aguda (modelo múltiplo)	18

Lista de abreviaturas e símbolos

AKIN	<i>Acute Kidney Injurt Network</i>
ATG	Timoglobulina
BK	Polioma
CMV	Citomegalovírus
CSA	Ciclosporina A
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
DRC	Doença renal crônica
GVHD	Doença do enxerto versus hospedeiro (<i>graft-versus-host disease</i>)
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HLA	Antígeno leucocitário humano (<i>human leukocyte antigen</i>)
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KDIGO AKI	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes in Acute Kidney Injury</i>
LMA	Leucemia mieloide aguda
LRA	Lesão renal aguda
MAT	Microangiopatia trombótica
MM	Mieloma múltiplo
MTX	Metotrexate
NTA	Necrose tubular aguda
RIFLE	<i>Risk, Injury, Fail, Loss of kidney function, End-stage kidney disease</i>
RR	Risco relativo
SOS	Síndrome de obstrução sinusoidal
TAC	Tacrolimus
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
UTI	Unidade de terapia intensiva

Resumo

Introdução: A lesão renal aguda pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas é comum, dificulta o seu manejo e está associada a altas taxas de mortalidade. **Objetivo:** Determinar a incidência e os fatores de risco associados à lesão renal aguda em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas no período peri infusão celular. **Métodos:** Estudo retrospectivo em que foram analisados todos os pacientes (192 internações de 180 pacientes), com idade igual ou superior a 16 anos, que internaram no Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil, para a realização de transplante de células-tronco hematopoiéticas, durante o período de internação hospitalar, desde o primeiro transplante realizado em 2012 até o último transplante em 2015. Os dados foram extraídos do banco de dados e dos prontuários médicos do setor de Hematologia e do sistema eletrônico do Hospital Israelita Albert Einstein e a lesão renal aguda foi definida e classificada conforme critério KDIGO no período de internação da infusão celular. **Resultados:** Foram analisadas 192 internações de 180 pacientes e a mediana da idade foi de 53 anos, 98 pacientes (51%) foram do sexo masculino e as principais comorbidades associadas foram hipertensão arterial sistêmica com $n=38$ (19,8%) e diabetes mellitus com $n=19$ (9,9%). A mediana da creatinina pré-transplante foi de 0,7mg/dL; 41 pacientes (21,4%) apresentaram necessidade de terapia intensiva, 112 (58,3%) apresentaram infecções fúngicas ou bacterianas e 51 (26,6%) apresentaram infecção por citomegalovirus. Quanto ao tipo de transplante, 94 (49%) foram autólogos. Dentre os transplantes alogênicos, 46 (46,9%) realizaram condicionamento não mieloablativo, e a maioria da fonte de células para o transplante foi de células progenitoras do sangue periférico com $n=122$ (63,5%). Sessenta e nove pacientes desenvolveram lesão renal aguda (36,5%), sendo que 23 (33,3%) foram KDIGO 1, 28 (40,6%) KDIGO 2 e 18 (26,1%) KDIGO 3. Dentre todos os pacientes, 18 (9,4%) necessitaram de diálise, e dos pacientes em diálise, 14 (78%) evoluíram a óbito. A lesão renal aguda ocorreu em 49 (50%) pacientes que realizaram transplante alogênico e em 20 (22,3%) que realizaram transplante autólogo. Vinte e um pacientes evoluíram a óbito (10,9%). Segundo análise multivariada, os fatores de risco para lesão renal aguda foram: creatinina pré-transplante {RR 3,28 (2,12; 5,09), $p<0,001$ }, uso de vasopressores {RR 4,06 (2,51; 6,56), $p<0,001$ }, uso de Metotrexate {RR 2,09 (1,25; 3,51), $p<0,005$ } e hipertensão arterial sistêmica {RR 1,99 (1,14; 3,50), $p<0,016$ } como doença pré-existente. **Conclusão:** A lesão renal aguda pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas é comum e os fatores de risco associados à sua ocorrência foram: função renal basal, uso de vasopressores, uso de Metotrexate e hipertensão arterial sistêmica como doença pré-existente.

1 INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) tem mudado o prognóstico de pacientes com uma variedade de doenças hematológicas, malignas ou não. O número de transplantes autólogos e alogênicos aumentou nas últimas décadas, tanto em adultos como em crianças. Associado ao número crescente de transplantes, a sobrevida também aumentou, expondo estes indivíduos a complicações imediatas e de longo prazo.⁽¹⁾

Embora o TCTH ofereça cura potencial para diversas condições refratárias à quimioterapia, ele está associado a uma série de complicações clínicas, inclusive a lesão renal aguda (LRA), a qual pode ocorrer em até 60% dos casos.^(2,3) A LRA mais grave, aquela com necessidade de diálise, é menos comum (4 a 10%) e apresenta altas taxas de mortalidade (55-100%).⁽⁴⁻⁶⁾

Geralmente, a LRA no TCTH possui etiologia multifatorial. Estudos mostraram que a incidência de LRA após TCTH alogênico é maior (50 a 73%) do que aquela observada no transplante autólogo (10%) e parece estar associada ao uso de drogas nefrotóxicas como Metotrexate (MTX), doença veno-oclusiva e à internação em unidades de terapia intensiva (UTI).⁽⁴⁾

A LRA pós-TCTH aumenta o risco de proteinúria, hipertensão arterial e doença renal crônica (DRC), que são fatores de risco conhecidos para doenças cardiovasculares e, como tal, podem contribuir para a menor sobrevida, como observado entre os pacientes que sobreviveram a LRA. Na verdade, mesmo em pacientes com LRA que não necessitaram de diálise, o desenvolvimento ou a progressão para DRC contribui para um aumento na mortalidade em longo prazo, tanto em TCTH com condicionamento mieloablativo quanto em condicionamento não mieloablativo.⁽⁶⁾

A ocorrência precoce de LRA (até 30 dias após o transplante) está associado a um aumento gradual do risco de morte e à diminuição na sobrevida global desses pacientes.⁽⁴⁾

A LRA é muito frequente após a realização do TCTH e apresenta etiologia multifatorial devido à complexidade clínica e à interação medicamentosa presente nestes indivíduos. O desenvolvimento de LRA determina impacto negativo no desfecho desses pacientes. Desta forma, decidimos avaliar a incidência e os principais

fatores de risco associados ao desenvolvimento da LRA pós-TCTH, exclusivamente no período peri infusão celular.

1.1 Objetivos

1. Avaliar a incidência da lesão renal aguda nos pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas no período peri infusão celular.

2. Identificar fatores de risco associados ao desenvolvimento de lesão renal aguda nos pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas no período peri infusão celular.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Classificação da lesão renal aguda

Em 2004, uma nova classificação de LRA foi implementada. *Risk, Injury, Fail, Loss of kidney function, Endstage kidney disease* (RIFLE), foi proposta para definir e estratificar a gravidade da LRA. Esta classificação depende de mudanças na creatinina sérica ou na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e/ou do volume urinário, e demonstrou em grande parte que os critérios RIFLE permitiam a identificação de uma proporção significativa de pacientes com LRA, permitindo o monitoramento da gravidade da LRA, e foi considerado um bom preditor do desfecho do paciente.⁽⁷⁾

Três anos depois, em 2007, uma versão modificada do RIFLE foi lançada, *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), para aumentar a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico de LRA. Até então, o benefício dessas modificações para a prática clínica não tinha sido claramente demonstrado.⁽⁷⁾

Em 2012, foi criado o *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) com diversas diretrizes para pacientes com doença renal. O *Kidney Disease Improving Global Outcomes in Acute Kidney Injury* (KDIGO AKI) é uma diretriz da prática clínica, criada para unificar a definição de LRA, fornecendo orientação ampla de princípios e termos de gestão de pacientes com LRA e orientando a prática clínica no manejo desses pacientes.⁽⁸⁾

2.2 Transplante de células-tronco hematopoiéticas e lesão renal aguda

Os dois principais tipos de condicionamento do TCTH são mieloablativo (TCTH autólogo e alogênico) e não mieloablativo (TCTH alogênico). Por um lado, o condicionamento mieloablativo induz aplasia medular irreversível, por outro lado, o condicionamento não mieloablativo induz aplasia medular reversível. Independente do esquema de condicionamento usado, mieloablativo ou não mieloablativo, a LRA é altamente prevalente. No entanto, a patogênese e os fatores de risco que levam à LRA podem diferir entre os dois.⁽⁶⁾

Após o condicionamento mieloablativo, a LRA ocorre geralmente no primeiro mês depois do transplante, isto se deve porque durante o primeiro mês, o paciente é mais suscetível a disfunções de múltiplos órgãos devido a toxicidades ligadas ao regime de condicionamento intenso, infecções e síndrome da obstrução sinusoidal hepática (SOS - *sinusoidal obstruction syndrome*). A LRA também é comum no condicionamento não mieloablativo, afetando até metade dos pacientes transplantados, com a maioria desses casos ocorrendo no segundo mês após o transplante.⁽⁶⁾

Alguns fatores de risco para desenvolvimento de LRA dentre os pacientes que tiveram regime de condicionamento não mieloablativo incluem incompatibilidade antígeno leucocitário humano (HLA - *human leukocyte antigen*) doador x receptor, presença de múltiplas complicações pós-transplante, doença do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD - *graft-versus-host disease*) severa/aguda, uso de inibidor de calcineurina (como Ciclosporina A (CSA) e Tacrolimo), uso de MTX para prevenção de GVHD, diabetes mellitus (DM) pré-transplante, doenças de alto risco, reativação do citomegalovírus (CMV), bem como a necessidade de 3 ou mais linhas de quimioterapia antes do TCTH.^(4,6) Já os fatores de risco para desenvolvimento de LRA especificamente relacionada a regimes mieloablativos são SOS hepática, toxicidade pulmonar, doenças de alto risco e GVHD aguda. Na população geral, DM, hipertensão arterial sistêmica (HAS), lesão renal prévia, sepse, uso de Anfotericina, ventilação mecânica, necessidade de UTI estavam todos associados ao aumento de risco de LRA pós-TCTH.⁽⁶⁾

Posteriormente ao TCTH, a LRA pode se desenvolver precocemente ou mais tardiamente. A síndrome de lise tumoral e a toxicidade após infusão medular ocorrem geralmente nos primeiros cinco dias após o procedimento. A síndrome hepatorenal secundária a SOS surge no primeiro mês do TCTH e é a causa precoce mais comum de LRA. As causas tardias aparecem geralmente após quatro semanas do transplante e estão relacionadas à nefropatia associada ao TCTH e à nefrotoxicidade pelos inibidores de calcineurina.⁽⁹⁾

A incidência da LRA varia de 10% entre receptores de transplantes autólogos (todos os quais recebem condicionamento mieloablativo), para quase 50% entre os pacientes que recebem transplantes alogênicos com condicionamento não mieloablativo e até 73% dentre os pacientes que receberam transplantes alogênicos

com o condicionamento mieloablativo. O tempo médio para o início da LRA varia de 33 a 38 dias após o transplante.⁽⁴⁾

A incidência da LRA nos 100 dias após TCTH alogênico com condicionamento mieloablativo é maior que no TCTH autólogo. Isso se deve por 2 motivos: primeiro pela ausência de GVHD no TCTH autólogo, que contribui para lesões renais diretamente através de citocinas e lesões relacionadas ao sistema imune, incluindo depósitos glomerulares causando síndrome nefrótica e tubulite; ou indiretamente, através de nefrotoxicidade induzida por inibidores da calcineurina utilizados na profilaxia de GVHD. Segundo, como não há células estranhas no TCTH autólogo, a enxertia (pega medular) ocorre mais rapidamente, resultando em menor citopenia, sepse e nefrotoxicidade induzida por antimicrobianos.⁽⁶⁾

Em pacientes receptores de TCTH, tanto micro como macroalbuminúria em qualquer momento até os cem primeiros dias após o transplante está associado a um risco independente de óbito no primeiro ano após o TCTH; assim como o aumento do risco de evolução para DRC.⁽⁴⁾

O condicionamento da quimioterapia pode causar LRA, assim como a irradiação corporal total, a toxicidade da infusão medular, agentes nefrotóxicos, infecções, a SOS hepática, microangiopatia trombótica (MAT) associada ao transplante e GVHD (aumenta risco de LRA tanto no condicionamento mieloablativo quanto no condicionamento não mieloablativo).⁽⁴⁾

Uma complicação comum em receptores de TCTH é a SOS e se desenvolve em até 40% dos casos. Quando ocorre logo após o TCTH, é a principal complicação que leva a LRA (50% dos casos). Na maioria dos casos, o paciente apresenta náuseas, dor em hipocôndrio direito, edema e ascite. Estas manifestações clínicas são idênticas àquelas da síndrome hepatorenal e os pacientes apresentam histologia renal normal. Essa lesão causa obliteração de pequenas vênulas intrahepáticas e trombose sinusoidal, resultando em congestão sinusoidal, fibrose e necrose, mais comumente relacionado ao TCTH alogênico mieloablativo do que ao TCTH autólogo.⁽⁶⁾ Pode ser causada pelo uso de altas doses de condicionamento, resultando em hipertensão portal aguda devido injúria das células do endotélio sinusoidal e ativação das células estreladas. A hipertensão portal que resulta da injúria sinusoidal hepática leva a diminuição da perfusão renal e injúria tubular renal.⁽⁴⁾ Quando a LRA está associada a SOS hepático, o tempo de início da LRA é

significativamente mais curto, geralmente ocorrendo dentro das primeiras duas semanas após o TCTH, e influencia negativamente o prognóstico desses indivíduos.⁽⁶⁾

Já no caso da GVHD aguda, há liberação de citocinas inflamatórias, dano as células alvo na pele, trato gastro intestinal e fígado, e a doença também pode se manifestar como síndrome nefrótica (incidência da síndrome nefrótica em receptores adultos varia de 0,4 a 6%) e a associação entre lesão renal e GVHD após TCTH espelha a associação entre disfunção do enxerto e rejeição após o transplante.⁽⁴⁾ Além disso, GVHD grave com diarreia e desidratação, bem como a reativação do CMV devido ao tratamento de GVHD com altas doses de prednisolona pode igualmente contribuir para a nefrotoxicidade associada à GVHD.⁽⁶⁾

A MAT pode estar associada ao câncer em si, à quimioterapia e ao transplante alogênico de medula óssea. A sua fisiopatologia envolve agressão ao endotélio vascular incluindo aquele do tecido renal; pode estar associada a diversas drogas, como a cisplatina, azatioprina, interferon alfa e principalmente aos inibidores de calcineurina. A apresentação da MAT no TCTH é heterogênea e alguns pacientes apresentam apenas insuficiência renal como única manifestação. Tipicamente a MAT ocorre entre o período de 2 a 12 meses após o TCTH e, geralmente, não responde à plasmaferese. Irradiação e GVHD são os principais fatores associados à MAT em receptores de TCTH. Macroalbuminúria e HAS também foram identificados como marcadores iniciais da MAT em receptores de TCTH. O risco de morte por outras causas que não a doença de base no primeiro ano após TCTH é maior entre os pacientes que desenvolveram MAT em relação aos demais receptores.⁽⁴⁾

A azotemia de origem prerrenal é frequentemente encontrada como causa de LRA no paciente pós-TCTH. A necrose tubular aguda (NTA) é também uma etiologia comum de LRA em pacientes pós-TCTH e pode se sobrepor a azotemia prerrenal devido à depleção de volume da desidratação (NTA isquêmica) ou sepse (NTA isquêmica e/ou nefrotóxica). A nefrotoxicidade da NTA pode se dar devido a medicamentos nefrotóxicos necessários para o transplante, como antimicrobianos, quimioterapia, entre outros.⁽⁶⁾

Dentre os agentes anticancerígenos nefrotóxicos, a cisplatina apresenta ação tóxica direta nos túbulos renais; o MTX em altas doses ($>1\text{g/m}^2$) faz parte do tratamento de leucemia linfóide aguda, linfomas e sarcomas, e altas doses estão associadas ao risco de LRA devido à precipitação do MTX e/ou seus metabólitos nos túbulos renais. Quando a LRA ocorre, a diminuição da depuração de MTX resulta

em toxicidade extra renal, podendo ocasionar neutropenia, hepatite, mucosite e alterações neurológicas; por isso, a toxicidade do MTX pode se manifestar como falência de múltiplos órgãos. Em pacientes com LRA, a remoção do MTX através da diálise pode diminuir em 50% a sua concentração plasmática e um efeito rebote após o tratamento dialítico tem sido descrito em alguns casos. A ciclofosfamida é o principal agente antineoplásico que determina cistite hemorrágica e pode estar associado à LRA ou disfunção tubular isolada.⁽⁵⁾

A hemoglobinúria devido infusão medular raramente leva à LRA e tem na expansão volêmica sua principal profilaxia. O mecanismo mais comum de LRA após infusão de imunoglobulina endovenosa é a nefropatia osmótica, primariamente associada a fórmulas contendo determinados açúcares como a sacarose.⁽⁵⁾

Os inibidores de calcineurina, usados como profilaxia de GVHD, por serem nefrotóxicos, têm como consequência a manifestação da LRA, que pode ser reversível pelo componente hemodinâmico ou irreversível por lesão estrutural; o efeito hemodinâmico se dá pela vasoconstrição das arteríolas aferente e eferente e o efeito estrutural pela disfunção tubular.⁽⁶⁾

As infecções bacterianas, fúngicas e virais necessitam de tratamento com drogas frequentemente nefrotóxicas e são causas comuns de LRA pós-TCTH. A sepse especialmente quando associada à instabilidade hemodinâmica pode agravar o quadro.⁽⁵⁾

Obstrução do trato urinário deve ser considerada; antivirais, como aciclovir endovenoso, podem precipitar na urina e formar cristais obstruindo os túbulos renais.⁽⁶⁾

Cistite hemorrágica geralmente é causada por Polioma (BK) vírus ou Adenovirus. Dentre os fatores de risco, está o tratamento com Timoglobulina (ATG), altos níveis de BK vírus, GVHD aguda, idade acima de 7 anos, coinfeção com outros vírus. Níveis séricos de BK vírus são mais indicativos da injúria renal devido à nefropatia do Polioma do que os níveis urinários.⁽⁴⁾

Infecções oportunistas como BK vírus podem complicar o curso da LRA em pacientes pós-TCTH. Infecção por Adenovirus pode causar nefrite tubulointerstitial necrotizante. Exame histopatológico do rim revela mesangiolise com necrose arteriolar e lesões glomerulares, trombos intraglomerulares e nas arteríolas renais. Após os danos agudos, a inflamação gera injúria renal adicional e células

dendríticas parecem ser cruciais na ação convocatória de outras células imunes. Após a lesão, citocinas, fatores de crescimento e moléculas peptídicas controlam os macrófagos M1 e M2 ao longo da fase de resolução, resultando em regeneração do tecido renal ou eventual evolução para fibrose.⁽⁶⁾

A LRA em pacientes que recebem TCTH é associada não apenas ao aumento da mortalidade a curto e longo prazos em comparação a pacientes sem LRA, mas também com uma taxa maior de progressão para DRC.⁽⁶⁾ A instalação da LRA e DRC, as quais afetam de 10 a 70% dos pacientes transplantados, varia de dias após o transplante a meses ou anos após o procedimento.⁽⁴⁾

3 MÉTODOS

Coorte retrospectiva em que foram analisados todos os pacientes, com idade igual ou superior a 16 anos, que internaram no Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil, para a realização de TCTH. O estudo compreendeu o período de janeiro de 2012 a dezembro de 2015. Apenas o intervalo da internação para a infusão celular foi considerado na análise.

Os dados foram extraídos do banco de dados do setor de Hematologia e do sistema eletrônico do HIAE.

O estudo foi aprovado, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HIAE, sob o número 1.370.103. Devido à sua natureza, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi dispensado.

Os condicionamentos para os TCTH autólogos e alogênicos foram específicos para cada doença de base e realizados à discrição da equipe de hematologia.

Dentre os protocolos de imunossupressão pós-TCTH que envolveram uso de MTX, destacamos os dois principais: ciclosporina (CsA) + MTX + ATG (dose do MTX: 15mg/m² D+1, 10mg/m² D+3, 10mg/m² D+6, 10mg/m² D+11) e tacrolimus (TAC) + ATG + MTX (dose do MTX: 5mg/m² no D+1, D+3, D+6 e 3 D+11). A dose de MTX usada para profilaxia de GVHD em TCTH alogênicos variou de 20 a 45mg/m². Esses protocolos foram utilizados principalmente nas leucemias agudas e na síndrome mielodisplásica.

Foram coletadas as seguintes variáveis: idade, sexo, peso, índice de massa corporal (IMC), e analisamos as principais comorbidades como DM, HAS, doença cardiovascular (DCV) e DRC, conforme estabelecido na literatura.⁽¹⁰⁾ Analisamos o tempo de internação, a necessidade de internação em UTI e a ocorrência de infecções.

Avaliamos a necessidade de transfusão de hemoderivados (concentrado de hemácias, plaquetas, plasma fresco congelado e crioprecipitado).

Em relação às drogas nefrotóxicas ou àquelas que alteram a hemodinâmica glomerular, verificamos o uso de anti-inflamatórios não hormonais, de anfotericina B, de ciclofosfamida, de cidofovir, de foscavir, de polimixina B, de vancomicina, de aminoglicosídeos, inibidor da enzima de conversão da angiotensina

(IECA) e de bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), de inibidores da calcineurina (CsA e TAC) e de MTX.

Avaliamos a ocorrência de infecções (bacterianas e fúngicas) através de culturas e a infecção pelo CMV através de PCR-CMV e antigenemia.

Verificamos também a necessidade do uso de vasopressores e inotrópicos, de imunoglobulina anti-timócitos e de micofenolato sódico.

Em relação ao TCTH, as variáveis analisadas foram: a fonte de células (medula óssea e células progenitoras do sangue periférico), o tipo de TCTH (alogênico e autólogo), o tipo de condicionamento pré-TCTH (mieloablativo, não mieloablativo e mieloablativo com toxicidade reduzida) e as doenças de base motivadora do transplante.

Como função renal, avaliamos a creatinina sérica basal e diariamente durante todo o período de internação e na alta hospitalar (naqueles não dependentes de diálise). A TFG correspondente foi estimada pela fórmula do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD).⁽¹¹⁾ A creatinina basal foi aquela determinada no primeiro dia da admissão hospitalar.

A ocorrência de LRA e a sua classificação foi determinada pelo critério KDIGO⁽⁹⁾ e apenas o valor da creatinina sérica foi utilizado para tal. Avaliamos o dia do valor da maior creatinina em relação ao dia da infusão celular. Verificamos a necessidade de diálise durante a internação, na alta hospitalar e o desfecho óbito durante o período de internação.

Brevemente, a LRA é definida conforme aumento absoluto da creatinina sérica igual ou maior do que 0,3mg/dL em 48 horas; ou aumento igual ou maior do que 1,5 vez o valor da creatinina basal, o qual é conhecido ou presumido haver ocorrido nos sete dias anteriores; ou volume urinário menor do que 0,5mL/kg/min durante 6 horas.

Pelo mesmo critério, a LRA é classificada em: estágio 1: aumento da creatinina sérica 1,5 a 1,9 vezes a creatinina sérica de base ou aumento maior ou igual a 0,3mg/dL; ou volume de diurese menor que 0,5mL/kg/h de 6 a 12 horas; estágio 2: aumento da creatinina sérica 2,0 a 2,9 vezes a creatinina sérica de base; ou volume de diurese menor que 0,5mL/kg/h por mais de 12 horas; estágio 3: aumento da creatinina sérica 3,0 vezes a creatinina sérica de base ou creatinina maior ou igual a 4mg/dL ou início de terapia renal substitutiva ou em pacientes menores de 18 anos descenso da

TFG abaixo de 35mL/min por 1,73m²; ou volume de diurese menor que 0,3mL/kg/h por mais de 24 horas ou anúria por mais de 12 horas.

3.1 Análise estatística

As variáveis categóricas estão descritas por frequências absolutas e relativas, enquanto variáveis numéricas estão descritas por medianas e demais quartis.

A investigação dos fatores de risco para LRA foi conduzida por meio de Regressão de Poisson, considerando o tempo total de admissão ou o tempo até a ocorrência do evento, o que permite interpretar o logaritmo das estimativas obtidas do modelo como riscos relativos (RR) estimados. Os resultados estão expressos por essas estimativas acompanhadas de intervalos de confiança de 95% e valores-p obtidos por meio de erros padrão robustos.

Para avaliar a distribuição e normalidade dos dados foram usados gráficos *boxplots* e histogramas.

Para obter-se o modelo múltiplo dos fatores associados à LRA, a seleção de variáveis seguiu processo *stepwise* em ambas as direções.

As análises foram conduzidas no programa R 3.1.3 com auxílio do pacote *sandwich* e adotou-se nível de significância de 5%.

Para pacientes com mais de uma hospitalização, algumas internações foram consideradas como independentes por se tratar de retransplantes e outras foram consideradas como sendo internações vinculadas a um mesmo transplante por se tratar de um mesmo protocolo. Os dados desses pacientes foram tratados da seguinte maneira:

- A data de admissão foi considerada da primeira internação e a data de alta foi referente a última internação;
- O tempo de permanência hospitalar se deu pela soma dos tempos de permanência de cada internação;
- Valores pré-TCTH ou admissional vieram da primeira internação e valores pós-TCTH, da última internação;
- Maiores valores foram considerados dentre todas as internações;

- Em relação à ocorrência da LRA e a sua classificação, consideramos todas as internações e o critério KDIGO foi o maior valor observado;
- Presença de um fator em qualquer uma das internações foi considerada como presença desse fator (como passagem em UTI, infecção, uso de medicamentos, etc.).

3.2 Aspectos éticos

Para minimizar o risco da quebra de sigilo dos pacientes, os dados foram mantidos em sigilo absoluto.

4 RESULTADOS

Identificamos 180 pacientes, correspondentes a 192 internações (1 paciente apresentou 3 internações e 10, duas internações). A idade variou entre 16 e 76 anos e a mediana foi de 53 anos (IC: 37,0-62,2). Noventa e oito indivíduos eram homens (51%). A mediana do peso dos pacientes na admissão foi de 72kg (IC: 61,7-84,0), enquanto que a do IMC foi de 24,9kg/m² (IC: 22,3-28,7). Dentre as comorbidades estudadas, a mais prevalente foi HAS, presente em 38 pacientes (19,8%) e DM em 19 pacientes (9,9%).

Dentre as doenças de base, a prevalente foi mieloma múltiplo (MM) em 48 pacientes (25%), seguida de leucemia mielóide aguda (LMA) em 33 pacientes (17,1%), linfoma não Hodgkin em 26 pacientes (13,54%) e linfoma de Hodgkin em 17 pacientes (8,85%). Houve ainda outras doenças de base com menor incidência como síndrome mielodisplásica (n=12/6,25%), anemia aplásica (n=7/3,64%), esclerose múltipla (n=6/3,12%), leucemia linfóide aguda (n=5/2,60%), mielofibrose (n=4/2,08%), coriocarcinoma (n=3/1,56%), anemia falciforme (n=2/1,04%), adrenoleucodistrofia ligada ao X (n=2/1,04%), amiloidose (n=2/1,04%) e doença inflamatória intestinal (n=2/1,04%) (Tabela 1).

Tabela 1. Perfil clínico dos pacientes do estudo

Fatores	n(%) / Mediana[1ºQ; 3ºQ]
Sexo (masculino)	98(51)
Idade (anos)	53[37,0-62,2]
Comorbidades	
IMC	24,9[22,3-28,7]
HAS	38(19,8)
DM	19(9,9)
DCV	6(3,1)
DRC	5(2,6)
Doença de base	
MM	48(25)
LMA	33(17,1)
Linfoma não-Hodgkin	26(13,54)
Linfoma de Hodgkin	17(8,85)

Q: quartil; IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DCV: doença cardiovascular; DRC: doença renal crônica; MM: mieloma múltiplo; LMA: leucemia mielóide aguda.

A mediana da creatinina basal e da última creatinina da internação foram 0,70mg/dL, e a mediana da TFG_e basal foi de 119mL/kg/min.

Sessenta e nove pacientes desenvolveram LRA (36,5%), sendo que, 23 pacientes (33,3%) tinham classificação KDIGO 1, 28 (40,6%) KDIGO 2 e 18 (26,1%) KDIGO 3. Dezoito pacientes necessitaram de diálise (10,4%). Dos pacientes submetidos à diálise durante internação, 14 (77,8%) evoluíram a óbito, 2 (11,1%) receberam alta em diálise e 2 (11,1%) receberam alta sem necessidade de tratamento dialítico.

A lesão renal aguda ocorreu em 49 (50%) pacientes que realizaram transplante alogênico e em 20 (22,3%) que realizaram transplante autólogo (Tabela 2).

Em média, a LRA ocorreu 44 dias após a admissão e 27 dias após o TCTH; e dentre os pacientes que realizaram diálise, a média foi de 45 dias após a admissão e 30 dias após o TCTH.

Tabela 2. Descrição das medidas da função renal

Fatores	n(%) / Mediana [1º Q; 3º Q]
Creatinina basal (mg/dL)	0,7 [0,57-0,91]
TFG _e (mL/min/1,73m ²)	119 [87-149]
LRA	69 (36,5)
KDIGO1	23 (33,3)
KDIGO 2	28 (40,6)
KDIGO 3	18 (26,1)
LRA TCTH alogênicos	49 (50)
LRA TCTH autólogos	20 (22,3)
Maior creat (mg/dL)	0,9 [0,70-1,20]
Dia pós-TCTH da maior creat	7,0 [1,0-15,7]
Necessidade de diálise	18 (10,4)
Necessidade de diálise na alta hospitalar	2 (11,1)

Q; quartil; TFG_e: taxa de filtração glomerular estimada; TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas; LRA: lesão renal aguda; creat: creatinina.

Quanto ao transplante, a maior fonte de células foi de células progenitoras do sangue periférico em 122 pacientes (63,5%), sendo que 94 (49%) dos transplantes foram do tipo autólogo e 98 (51%) alogênico (Tabela 3). Dos transplantes alogênicos e seus condicionamentos, 39 (39,8%) foi mieloblástico com toxicidade reduzida, 46 (46,9%) foi não mieloablativo e 13 (13,3%) foi mieloablativo.

Tabela 3. Descrição das informações do transplante de células-tronco hematopoiéticas

Fatores	n (%)
Tipos de TCTH	
Alogênico	98 (51)
Autólogo	94 (49)
Tipos de condicionamento (TCTH alogênico n=98)	
Mieloablativo com toxicidade reduzida	39 (39,8)
Não mieloablativo	46 (46,9)
Mieloablativo	13 (13,3)

TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Quanto ao perfil da admissão, a tabela 4 mostra que 21 pacientes (21,4%) tiveram necessidade de UTI e a mediana de tempo de permanência foi de seis dias (IC: 2-22). O tempo de internação dos pacientes variou de 9 a 245 dias com mediana de 30 dias (IC: 22-46). A maioria dos pacientes teve alguma infecção fúngica ou bacteriana (n=122/58,3%) e 51 pacientes (26,6%) apresentaram infecção por CMV. Foram a óbito 21 pacientes (10,9%).

Tabela 4. Característica da evolução dos pacientes

Fatores	n (%) / Mediana [1º Q; 3º Q]
Tempo de internação hospitalar (dias)	30 [22,0-46,0]
Necessidade de UTI	41 (21,4)
Tempo de permanência UTI	6 [2,0-22,0]
Infecção fúngica/bacteriana	112 (58,3)
Infecção por CMV	51 (26,6)
Óbito	21 (10,9)

Q: quartil; UTI: unidade de terapia intensiva; CMV: citomegalovírus.

A tabela 5 descreve o uso de tratamentos utilizados durante internação que podem estar associados ao risco de LRA. Os mais utilizados foram: hemocomponentes (n=189/98,4%), seguidos de CSA ou TAC (n=99/51,6%).

Tabela 5. Drogas e transfusão durante internação

Tratamentos	n (%)
Transfusão de hemocomponentes	189 (98,4)
AINH	17 (8,9)
Anfotericina B	40 (20,8)
Timoglobulina	55 (28,6)
Ciclofosfamida	54 (28,1)
Cidofovir	4 (2,1)
Foscavir	18 (9,4)
Micofenolato de sódio	44 (22,9)
Polimixina B	13 (6,8)
Vancomicina	54 (28,1)
Aminoglicosídeo	18 (9,4)
IECA/BRA	36 (18,8)
CSA/TAC	99 (51,6)
Vasopressores/Inotrópicos	23 (12)
Metotrexate	53 (27,6)

AINH: anti-inflamatório não-hormonal; IECA: inibidor de enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; CSA ciclosporina A; TAC: tacrolimus.

4.1 Fatores de risco para lesão renal aguda

A tabela 6, na análise univariada, mostra que houve associação entre LRA e paciente ter HAS (valor-p=0,009) com RR de LRA estimado em 2,29 para pacientes que tinham HAS em relação aos que não tinham.

Tabela 6. Análise univariada dos fatores de risco para lesão renal aguda

Fatores	Sem LRA (n=122)	LRA (n=70)	RR (IC 95%)	Valor-p
Sexo (feminino)	74 (60,7)	20 (28,6)	0,5 [0,23-1,08]	0,077
Idade (anos)	50 [34,0-62,0]	55 [41,7-63,0]	1,01 [0,97-1,05]	0,715
IMC	24,5 [21,9-28,6]	25,2 [22,7-29,1]	1,03 [0,97-1,10]	0,363
Comorbidades				
HAS	20 (16,4)	18 (25,7)	2,29 [1,23-4,27]	0,009
DM	10 (8,2)	9 (12,9)	1,88 [0,87-4,07]	0,107
DCV	3 (2,5)	3 (4,3)	1,99 [0,60-6,55]	0,258

RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; Q: quartil; Med: mediana; LRA: lesão renal aguda; IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DCV: doença cardiovascular.

Quanto à função renal, a tabela 7 aponta associação significativa entre incidência de LRA e a creatinina pré-transplante (valor-p<0,001), com RR de 2,99 para o aumento de uma unidade na creatinina.

Tabela 7. Fatores de risco para lesão renal aguda dentre as medidas da função renal

Fatores	Sem LRA (n=122)	LRA (n=70)	RR (IC 95%)	Valor-p
TFGe Med (1ºQ; 3ºQ)	123 [91,6-153,3]	112 [77,4-143,8]	1,00 [0,99-1,00]	0,470
Creatinina basal Med (1ºQ; 3ºQ)	0,63 [0,53-0,81]	0,84 [0,61-1,00]	2,99 [2,12-4,21]	<0,001

RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; Q: quartil; Med: mediana; LRA: lesão renal aguda.

Dos fatores relacionados ao transplante, não se detectou nenhuma associação significativa (Tabela 8).

Tabela 8. Fatores de risco para lesão renal aguda dentre as informações do transplante

Fatores	Sem LRA (n=122)	LRA (n=70)	RR (IC 95%)	Valor-p
Tipos de TCTH				
Alogênico	49 (40,2)	49 (70,0)	1,00	-
Autólogo	73 (59,8)	21 (30,0)	0,89 [0,46-1,74]	0,742
Tipos de condicionamento (TCTH alogênico n=98)				
Mieloablativo com toxicidade reduzida	18 (36,7)	21 (42,9)	1,00	-
Não mieloablativo	25 (51,0)	21 (42,9)	1,24 [0,28-5,54]	0,775
Mieloablativo	6 (12,2)	7 (14,3)	1,17 [0,24-5,68]	0,844

RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; LRA: lesão renal aguda; TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Das informações possíveis de se investigar na admissão, também não se verificou nenhuma associação significativa entre a incidência de LRA nos ajustes simples (Tabela 9).

Tabela 9. Fatores de risco para lesão renal aguda dentre as informações da admissão

Fatores	Sem LRA (n=122)	LRA (n=70)	RR (IC 95%)	Valor-p
Necessidade de UTI	11 (9,0)	30 (42,9)	1,6 [0,35-7,44]	0,547
Infecções	71 (58,2)	41 (58,6)	0,68 [0,37-1,27]	0,230
Infecção CMV	25 (20,5)	26 (37,1)	0,74 [0,30-1,83]	0,511

RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; Med: mediana; Q: quartil; LRA: lesão renal aguda; UTI: unidade de terapia intensiva; CMV: citomegalovírus.

Quanto aos tratamentos recebidos, a tabela 10 indica que foram detectadas associação entre a incidência de LRA e o uso dos seguintes medicamentos: aminoglicosídeos (RR: 3,50 e valor-p=0,004), vasopressores (RR: 3,87 e valor-p<0,001) e MTX (RR: 2,18 e valor-p=0,011). Para polimixina B não foi possível conduzir

análise estatística adequada em função de todos os pacientes que fizeram uso terem desenvolvido LRA.

Tabela 10. Fatores de risco para lesão renal aguda dentre os tratamentos utilizados

Tratamentos	Sem LRA (n=122)	LRA (n=70)	RR (IC 95%)	Valor-p
Hemocomponentes	120 (98,4)	69 (98,6)	0,62 [0,03-12,0]	0,753
AINH	8 (6,6)	9 (12,9)	1,5 [0,75-3,00]	0,247
Anfotericina B	19 (15,6)	21 (30,0)	0,65 [0,23-1,81]	0,404
Timoglobulina	29 (23,8)	26 (37,1)	0,78 [0,30-2,03]	0,612
Ciclofosfamida	33 (27,0)	21 (30,0)	0,97 [0,51-1,86]	0,930
Cidofovir	1 (0,8)	3 (4,3)	1,63 [0,55-4,79]	0,377
Foscavir	5 (4,1)	13 (18,6)	0,61 [0,09-4,13]	0,610
Micofenolato de sódio	23 (18,9)	21 (30,0)	0,64 [0,23-1,78]	0,392
Polimixina B	0 (0,0)	13 (18,6)	-	-
Vancomicina	27 (22,1)	27 (38,6)	0,77 [0,31-1,88]	0,559
Aminoglicosídeos	4 (3,3)	14 (20,0)	3,5 [1,48-8,27]	0,004
IECA/BRA	18 (14,8)	18 (25,7)	1,34 [0,70-2,54]	0,374
CSA/TAC	49 (40,2)	50 (71,4)	1,16 [0,59-2,26]	0,669
Vasopressores	1 (0,8)	22 (31,4)	3,87 [2,26-6,64]	<0,001
Metotrexate	23 (18,9)	30 (42,9)	2,18 [1,20-3,97]	0,011

RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; LRA: lesão renal aguda; AINH: anti-inflamatório não hormonal; IECA: inibidor de enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; CSA: ciclosporina A; TAC: tacrolimo.

Os fatores que se mostraram com associação significativa para incidência de LRA em conjunto com as demais variáveis estudadas foram: presença de HAS como doença prévia, que aumentou o risco de LRA em 99% (RR: 1,99 e valor-p=0,016), o valor da creatinina basal, cujo aumento de uma unidade aumenta o risco em 3,28 vezes (RR: 3,28, valor-p<0,001); utilização de vasopressores, que aumentou o risco de LRA em 4,06 vezes (RR: 4,06 e valor-p<0,001) e utilização de MTX, que aumentou o risco de LRA em 2,09 vezes (RR: 2,09, valor-p=0,005) (Tabela 11).

Tabela 11. Risco relativo estimado para lesão renal aguda (modelo múltiplo)

Fatores	RR (IC 95%)	Valor-p
HAS como doença prévia	1,99 [1,14-3,50]	0,016
Creatinina basal	3,28 [2,12-5,09]	<0,001
Uso de vasopressores	4,06 [2,51-6,56]	<0,001
Uso de Metotrexate	2,09 [1,25-3,51]	0,005

RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

5 DISCUSSÃO

A LRA é uma das complicações mais comuns na evolução de pacientes submetidos ao TCTH. Nosso estudo mostrou que a incidência de LRA é relativamente alta, mesmo quando a análise se restringe ao período peri-infusão celular. Identificamos como fatores de risco para a sua ocorrência, a presença de comorbidades como a HAS e o déficit prévio de função renal, a necessidade do uso de vasopressores para suporte hemodinâmico e o emprego de agentes terapêuticos como o MTX.

De acordo com a literatura, a LRA acontece em até 70% dos indivíduos submetidos ao TCTH.^(4,6,12–17) Em nossa coorte, observamos uma incidência menor. Isto pode ter ocorrido em virtude de analisarmos somente o período peri-infusão celular, enquanto a maioria dos outros estudos compreendem intervalos de 100 a 180 dias após a realização do transplante.⁽⁶⁾ As diferenças de incidência acontecem também em razão dos diversos critérios adotados para a definição de LRA até recentemente.⁽⁸⁾ Observamos que a HAS foi fator de risco independente para LRA. A nefropatia hipertensiva é uma das principais causas de DRC e uma parcela destes indivíduos evolui para DRC terminal. A hipertensão arterial afeta os pequenos vasos, especialmente a arteríola aferente. Determina espessamento da camada íntima e isquemia glomerular. Alterações tubulares também colaboraram para o quadro, induzindo fibrose túbulo-intersticial.^(4,18) Estes achados alteram a auto regulação do fluxo sanguíneo predispondo à diminuição da perfusão renal. Em pacientes com choque séptico, a manutenção da pressão arterial entre 80-85mmHg foi benéfica em termos de função renal na subpopulação de indivíduos com hipertensão arterial crônica.⁽¹⁹⁾

Em nosso estudo, a creatinina sérica basal mais alta aumentou o risco de LRA. Para cada aumento de 1mg/dL, notamos um risco de LRA maior do que 3 vezes. Apesar das diversas comorbidades, como DM e HAS, serem fatores de risco tanto para DRC e LRA, o déficit de função renal prévia parece ser um dos principais fatores predisponentes para o desenvolvimento de LRA. Os indivíduos com DRC parecem apresentar menor 'reserva' renal e assim são mais suscetíveis a agressões como hipofluxo, infecções e uso de drogas nefrotóxicas. Além disso, a diminuição da função renal dificulta o manejo clínico dos pacientes, altera a farmacocinética das

drogas, aumentando o risco de nefrotoxicidade e o aparecimento de outros efeitos adversos.^(3,16) Em diversos cenários como sepse,⁽⁷⁾ emprego de meio de contraste,⁽⁷⁾ transplante renal,⁽¹⁰⁾ doenças hematológicas⁽¹⁶⁾ e em indivíduos submetidos a TCTH,^(16,20) pior função renal basal foi fator de risco independente para LRA.

Em pacientes gravemente enfermos, a duração e a magnitude da hipotensão arterial se correlacionam com episódios de LRA. Neste contexto, emprego de vasopressores são utilizados para manter a perfusão tecidual global incluindo a renal.^(3,16) Notamos em nossa coorte que o emprego de vasopressores esteve associado a um maior risco de LRA. Pacientes com instabilidade hemodinâmica geralmente são admitidos em UTIs, apresentam maior gravidade clínica e frequentemente evoluem para disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, inclusive LRA.^(5,6)

A utilização de MTX em altas doses ($>500 - 1.000\text{mg/m}^2$) está associada ao desenvolvimento de LRA em até 12% dos casos.^(21,22) A nefrotoxicidade do MTX parece estar relacionada à precipitação e deposição desta substância e de seus metabólitos insolúveis dentro dos túbulos renais. Um mecanismo de toxicidade direta às células tubulares renais também não está afastado.^(21,23) Nesta situação, a hidratação vigorosa e a alcalinização da urina são utilizadas como medidas profiláticas. Fatores de risco para nefrotoxicidade do MTX compreendem a disfunção renal prévia, a desidratação, a urina ácida e as interações medicamentosas. Algumas drogas, que interferem com a depuração do MTX, são utilizadas rotineiramente no manuseio dos pacientes submetidos ao TCTH como, por exemplo, os derivados da penicilina, o sulfametoxazol/trimetoprim, os aminoglicosídeos, a anfotericina B e os inibidores da bomba de prótons. O emprego destes fármacos pode assim aumentar os níveis sanguíneos e a toxicidade do MTX.⁽²¹⁾ Interessante, observamos, em nossa coorte, que a utilização de doses bem menores de MTX esteve associada à ocorrência de LRA. Este dado precisa ser confirmado em estudos multicêntricos e, se corroborado, estratégias são necessárias para mitigar a sua toxicidade e terapias alternativas ao seu uso devem ser implementadas.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Trata-se de estudo realizado em único centro, retrospectivo e com número relativamente pequeno de pacientes. Por outro lado, até onde temos conhecimento, foi o primeiro estudo que analisou a ocorrência de LRA exclusivamente no período peri infusão celular.

6 CONCLUSÕES

1. A lesão renal aguda foi complicação frequente no período peri infusão celular em indivíduos submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

2. Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de lesão renal aguda nos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas no período peri infusão celular foram: hipertensão arterial sistêmica como doença prévia, creatinina basal, uso de vasopressores e uso de metotrexate, que mesmo em doses baixas esteve associado à ocorrência de lesão renal aguda.

7 REFERÊNCIAS

1. Miller BW. Chronic kidney disease in solid-organ transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006;13(1):29-34. Review.
2. Lopes JA, Jorge S. Acute kidney injury following HCT: incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(11):1399-408. Review.
3. Lam AQ, Humphreys BD. Onco-nephrology: AKI in the cancer patient. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1692-700. Review.
4. Hingorani S. Renal complications of hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2256-67. Review.
5. Darmon M, Ciroidi M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E. Clinical review: specific aspects of acute renal failure in cancer patients. *Crit Care*. 2006;10(2):211. Review.
6. Lopes JA, Jorge S, Neves M. Acute kidney injury in HCT: an update. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(6):755-62. Review.
7. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J*. 2013;6(1):8-14.
8. Okusa MD, Davenport A. Reading between the (guide)lines--the KDIGO practice guideline on acute kidney injury in the individual patient. *Kidney Int*. 2014;85(1):39-48. Review.
9. Farris AB, Taheri D, Kawai T, Fazlollahi L, Wong W, Tolhoff-Rubin N, et al. Acute renal endothelial injury during marrow recovery in a cohort of combined kidney and bone marrow allografts. *Am J Transplant*. 2011;11(7):1464-77.
10. Filiponi TC, Requião-Moura LR, Tonato EJ, Carvalho de Matos AC, E Silva-Filho AP, de Souza Durão Junior M. Hospital admission following acute kidney injury in kidney transplant recipients is associated with a negative impact on graft function after 1-Year. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138944.
11. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(5):649-72. Review.
12. Małyszko J, Kozłowski L, Kozłowska K, Małyszko M, Małyszko J. Cancer and the kidney: dangerous liaisons or price paid for the progress in medicine? *Oncotarget*. 2017;8(39):66601-66619. Review.
13. Canet E, Zafrani L, Lambert J, Thieblemont C, Galicier L, Schnell D, et al. Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade hematological malignancies: impact on remission and survival. *PLoS One*. 2013;8(2):e55870.
14. Kersting S, Koomans HA, Hené RJ, Verdonck LF. Acute renal failure after allogeneic myeloablative stem cell transplantation: retrospective analysis of incidence, risk factors and survival. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(6):359-65.

15. Parikh CR, Schrier RW, Storer B, Diaconescu R, Sorrow ML, Maris MB, et al. Comparison of ARF after myeloablative and nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(3):502-9.
16. Parikh CR, Sandmaier BM, Storb RF, Blume KG, Sahebi F, Maloney DG, et al. Acute renal failure after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(7):1868-76.
17. Liu H, Li YF, Liu BC, Ding JH, Chen BA, Xu WL, et al. A multicenter, retrospective study of acute kidney injury in adult patients with nonmyeloablative hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(1):153-8.
18. Seccia TM, Caroccia B, Calò LA. Hypertensive nephropathy. Moving from classic to emerging pathogenetic mechanisms. *J Hypertens.* 2017;35(2):205-212. Review.
19. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, Mira JP, Dequin PF, Gergaud S, Weiss N, Legay F, Le Tulzo Y, Conrad M, Robert R, Gonzalez F, Guitton C, Tamion F, Tonnelier JM, Guezennec P, Van Der Linden T, Vieillard-Baron A, Mariotte E, Pradel G, Lesieur O, Ricard JD, Hervé F, du Cheyron D, Guerin C, Mercat A, Teboul JL, Radermacher P; SEPSISPAM Investigators. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1583-93.
20. Patzer L, Kentouche K, Ringelmann F, Misselwitz J. Renal function following hematological stem cell transplantation in childhood. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(7):623-35. Review.
21. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist.* 2016;21(12):1471-1482. Review.
22. Widemann BC, Balis FM, Kim A, Boron M, Jayaprakash N, Shalabi A, et al. Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome. *J Clin Oncol.* 2010;28(25):3979-86.
23. Garneau AP, Riopel J, Isenring P. Acute methotrexate-induced crystal nephropathy. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2691-3.

Abstract

Introduction: Acute kidney injury after hematopoietic stem cell transplantation is a common problem which is difficult to manage and associated with high mortality rates.

Objective: Determine the incidence and risk factors associated with acute kidney injury in patients subjected to hematopoietic stem cell transplantation in the peri-cell infusion period.

Methods: A retrospective study of all patients (192 hospitalizations of 180 patients) 16 and older admitted to Hospital Israelita Albert Einstein in São Paulo, Brazil, for hematopoietic stem cell transplantation, over the course of their hospital stay, from the first transplant in 2012 to the last transplant in 2015. Data were extracted from the database and medical records of the Hematology service and the electronic system of Hospital Israelita Albert Einstein, and acute kidney injury was defined and classified according to the KDIGO criteria during hospitalization for cell infusion.

Results: A total of 192 hospitalizations of 180 patients were reviewed. The median age was 53 years; 98 patients (51%) were males and the main associated comorbidities were systemic arterial hypertension, $n=38$ (19.8%) and diabetes mellitus, $n=19$ (9.9%). The median pre-transplant creatinine level was 0.7 mg/dl; 41 (21.4%) required intensive care, 112 (58.3%) had fungal or bacterial infections, and 51 (26.6%) had cytomegalovirus infection. Regarding the type of transplant, 94 (49%) were autologous. Among the allogeneic transplants, 46 (46.9%) were subjected to nonmyeloablative conditioning, and most cells used in transplantation were peripheral blood progenitor cells with $n=122$ (63.5%). Sixty-nine patients developed acute kidney injury (36.5%); 23 (33.3%) of which were KDIGO 1, 28 (40.6%) KDIGO 2 and 18 (26.1%) KDIGO 3. Of all patients, 18 (9.4%) required dialysis, and 14 patients on dialysis (78%) died. Acute kidney injury occurred in 49 (50%) patients who underwent allogeneic transplantation and 20 (22.3%) who underwent autologous transplantation. Twenty-one patients died (10.9%). According to the multivariate analysis, the risk factors for acute kidney injury were: pre-transplant creatinine {RR 3.28 (2.12, 5.09), $p<0.001$ }, use of vasopressors {RR 4.06 (2.51, 6.56), $p<0.001$ }, use of methotrexate {RR 2.09 (1.25, 3.51), $p<0.005$ }, and systemic arterial hypertension as a pre-existing condition {RR 1.99 (1.14, 3.50), $p<0.016$ }. **Conclusion:** Acute kidney injury after hematopoietic stem cell transplantation is frequent and the associated risk factors were: baseline kidney function, use of vasopressors, use of methotrexate and systemic arterial hypertension as a pre-existing condition.