

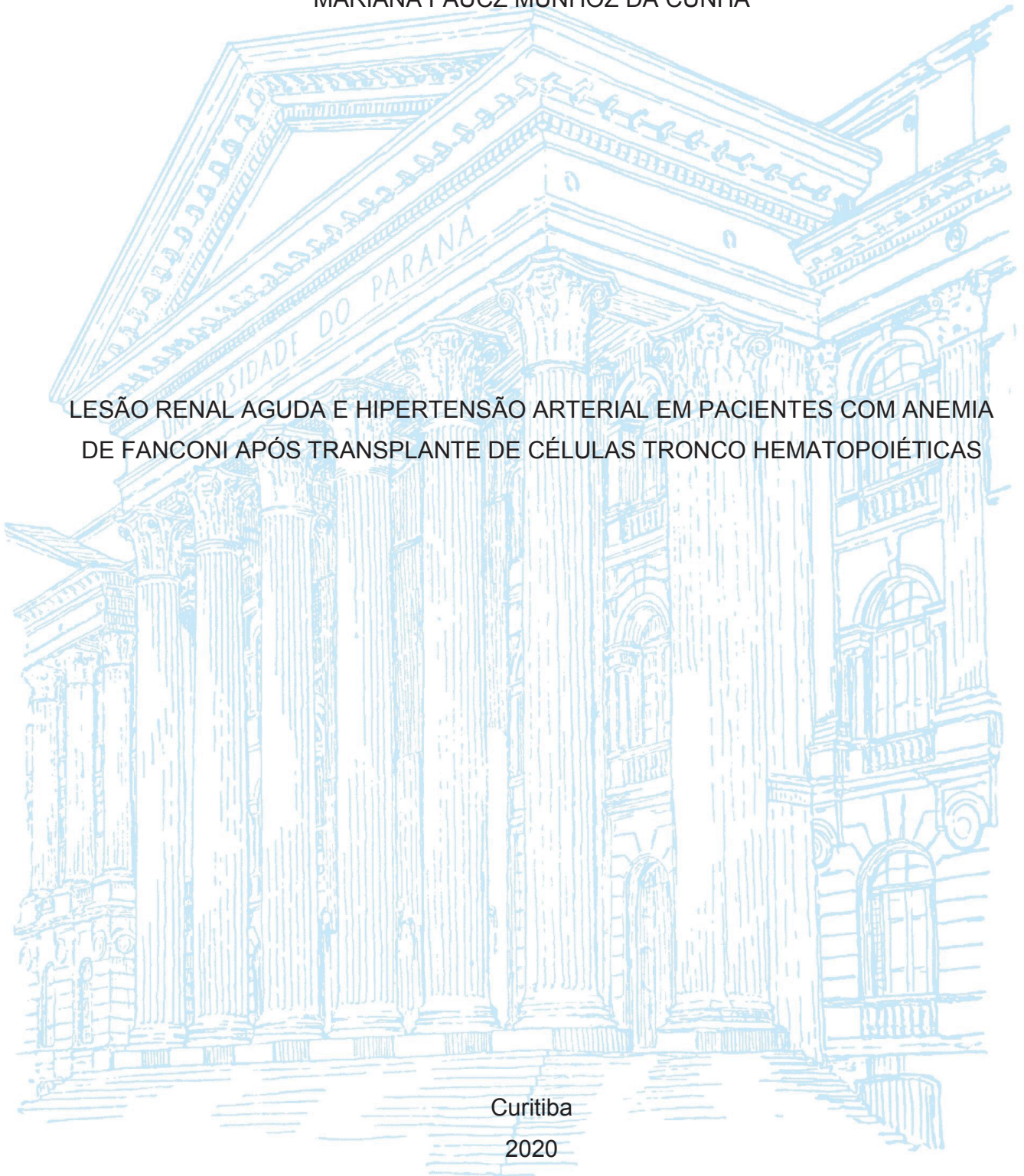
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARIANA FAUCZ MUNHOZ DA CUNHA

LESÃO RENAL AGUDA E HIPERTENSÃO ARTERIAL EM PACIENTES COM ANEMIA  
DE FANCONI APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Curitiba

2020



MARIANA FAUCZ MUNHOZ DA CUNHA

LESÃO RENAL AGUDA E HIPERTENSÃO ARTERIAL EM PACIENTES COM ANEMIA  
DE FANCONI APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor da Ciência da Saúde da Universidade Federal do Paraná como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente

Orientadora: Prof. Dra. Carmem Maria Sales Bonfim  
Coorientador: Prof. Dr. Fellype Carvalho Barreto

CURITIBA

2020

C972 Cunha, Mariana Fauz Munhoz da  
Lesão renal aguda e hipertensão arterial em pacientes com anemia de fanconi após transplante de células tronco hematopoiéticas [recurso eletrônico] / Mariana Fauz Munhoz da Cunha. - Curitiba, 2020.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, 2020.

Orientadora: Prof. Dra. Carmem Maria Sales Bonfim  
Coorientador: Prof. Dr. Fellype Carvalho Barreto

1. Anemia de Fanconi. 2. Transplante de células tronco hematopoiética. 3. Lesão renal aguda. 4. Hipertensão. I. Bonfim, Carmem Maria Sales. II. Barreto, Fellype Carvalho. III. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLMC: WH 175

Catálogo na fonte elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UFPR,  
Biblioteca de Ciências da Saúde – SD, com dados fornecidos pela autora.  
Bibliotecária: Cristiane Sinimbu Sanchez CRB-9/1848



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E  
DO ADOLESCENTE - 40001016013P8

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **MARIANA FAUCZ MUNHOZ DA CUNHA** intitulada: **Lesão Renal Aguda e Hipertensão Arterial em Pacientes com Anemia de Fanconi após Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas**, sob orientação da Profa. Dra. CARMEM MARIA SALES BONFIM, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 02 de Dezembro de 2020.

Assinatura Eletrônica

02/12/2020 15:43:23.0

CARMEM MARIA SALES BONFIM  
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

02/12/2020 15:43:32.0

FELLYPE DE CARVALHO BARRETO  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

02/12/2020 17:39:27.0

VANDREA CARLA DE SOUZA  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL)

Assinatura Eletrônica

07/12/2020 08:47:33.0

MARIA APARECIDA PACHALY  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

02/12/2020 16:30:58.0

RODRIGO HAGEMANN  
Avaliador Externo (COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS)

---

Rua General Carneiro, 181 - 14º andar - CURITIBA - Paraná - Brasil  
CEP 80060-900 - Tel: (41) 3360-7994 - E-mail: ppgsca@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 64464

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.pppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>  
e insira o código 64464

Aos meus dois Pedros: meu pai, eterno porto seguro; meu exemplo de retidão e ética. E meu filho, razão e alegria da minha existência; que enche meu coração de amor e de vontade de ser, a cada dia, uma pessoa melhor.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao programa de pós-graduação em saúde da criança e do adolescente da Universidade Federal do Paraná, pela oportunidade de trilhar este caminho.

À querida Profa. Dra. Carmem Maria Salles Bonfim, que me motivou a entrar no mestrado há muitos anos atrás. Agradeço imensamente pelo apoio, orientação e entusiasmo durante todo o processo. Sua dedicação aos pacientes e à pesquisa são inspiradores.

Ao Prof. Dr. Felype Carvalho Barreto, coorientador desta dissertação, pela motivação e colaboração, do início até o final deste projeto.

À Dra. Lucimary de Castro Sylvestre, colega, professora e sobretudo grande amiga, pelas sugestões, colaborações e correções.

Ao serviço de Transplante de Medula Óssea do CHC-UFPR, pela confiança e disponibilidade. E a todos os amigos que ali fiz enquanto percorria este caminho, Gisele Loth, Samantha Nichele, Adriana Koliski, Lizandro Ribeiro, Joanna Trennepohl, Adriana Mello.

À Márcia Olandoski pela análise estatística dos dados.

À Heliz Neves, data manager do serviço de TMO da UFPR, pelo banco de dados e à colega Tyane de Almeida Pinto Jardim, por compartilhar sua planilha de dados, o que me ajudou sobremaneira na composição da minha.

Ao Dr. Eduardo Kaehler Meister, pela amizade e pela solicitude que, na chefia na Unidade de Pediatria, autorizou o ajuste dos meus horários de trabalho diversas vezes, garantindo minha revisão de prontuários e frequência às disciplinas do mestrado.

A toda a pediatria do Complexo Hospital de Clínicas da UFPR pela carinhosa acolhida que recebi quando iniciei meu trabalho nesta instituição.

A toda a equipe de nefrologia do Hospital Pequeno Príncipe, pela compreensão da importância deste projeto para mim. Saber que posso sempre contar com vocês é um motivo de grande alegria.

À enfermeira Romilda Santos, pela parceria diária, sou eternamente grata. Hoje, agradeço especialmente pelos ajustes nas minhas agendas, para que eu pudesse completar este projeto sem deixar de atender nenhum paciente.

Aos meus pais, Rosilda e Pedro, pelo amor infinito e por estarem ao meu lado em todos os momentos. Esse amor me permitiu crescer e escolher meus caminhos sem medo. Tudo o que já conquistei, devo e dedico a vocês.

Ao Alexandre, meu amigo e meu amor. Por acreditar em mim, respeitar minhas escolhas e seguir ao meu lado. Ao Pedro, meu filho, por completar minha vida. Aos meus dois amores, agradeço por compreenderem minhas ausências e a importância de dividirem meu tempo com tantos pacientes.

A todos os pacientes que fizeram parte deste trabalho e a seus familiares.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente com esta dissertação.

*“A vida é para quem é corajoso suficiente para arriscar e humilde o bastante para aprender”.*

Clarice Lispector

## RESUMO

Anemia de Fanconi (AF) é uma doença rara caracterizada por falência de medula óssea (FMO), predisposição ao desenvolvimento de câncer e múltiplos defeitos congênitos, entre eles malformações do rim e do trato urinário (CAKUT). O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é o único tratamento curativo para as condições hematológicas e está associado a complicações como lesão renal aguda (LRA) e hipertensão arterial (HAS). Este estudo retrospectivamente avaliou uma coorte de 107 pacientes com AF, submetidos a TCTH de 2009 a 2017. Foram avaliadas incidência de LRA e HAS, bem como os fatores de risco associados, nos primeiros 100 dias após o TCTH e sua evolução até 2 anos de seguimento. A incidência de LRA foi de 18,7%, predominantemente em estágios iniciais. Os principais fatores de risco para LRA foram idade superior a 11 anos (OR=3,53), infecção e uso concomitante de  $\geq 5$  medicações nefrotóxicas (OR=3,53;  $p=0,015$ ), especialmente inibidores de enzima conversora da angiotensina (IECA) (OR=3,03;  $p=0,029$ ). HAS foi encontrada em 72% dos pacientes nos primeiros 100 dias, a maioria deles (62,3%) em estágio 2 e houve associação com uso de ciclosporina (CSA). A incidência de CAKUT foi de 33,7% e, embora não tenha sido encontrada associação com LRA, os pacientes com estas malformações apresentaram maior incidência de HAS, bem como menores taxas de filtração glomerular. A baixa incidência de LRA encontrada pode estar associada ao uso de regime de condicionamento de intensidade reduzida. Os episódios foram transitórios e houve recuperação da função renal. A incidência de HAS foi elevada, e sua resolução associou-se à suspensão da CSA. Pacientes com CAKUT apresentaram maior incidência de HAS e menor TFG em todos os momentos avaliados, sugerindo maior susceptibilidade ao desenvolvimento de doença renal crônica. Os resultados deste trabalho apontam para a necessidade da criação de estratégias para proteção e preservação da função renal nestes pacientes, entre elas a avaliação anatômica e funcional minuciosa do trato urinário, a vigilância rigorosa do uso de medicações nefrotóxicas e a monitorização contínua da pressão arterial.

Palavras-chave: Anemia de Fanconi. Transplante de células tronco hematopoiéticas. Lesão renal aguda. Hipertensão arterial.

## ABSTRACT

Fanconi Anemia (FA) is a rare disease characterized by progressive bone marrow failure, cancer predisposition and multiple systemic malformations, including congenital abnormalities of kidney and urinary tract (CAKUT). Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), the only curative treatment for its hematological complications, may be associated with acute kidney injury (AKI) and arterial hypertension. This retrospective study analyzed a cohort of 107 patients with FA, submitted to HSCT between 2009 and 2017. The incidence of AKI and HAS, as well as associated risk factors, were investigated in the first 100 days after HSCT and up to 2 years of follow-up. AKI incidence was 18.7%, mostly in early stages. The main risk factors for AKI were age older than 11 years (OR=3.53), infection and the concomitant use of  $\geq 5$  nephrotoxic medications (OR=3.53;  $p=0.015$ ), especially angiotensin converting enzyme inhibitors (OR=3.03;  $p=0.029$ ). Hypertension was found in 72% of the patients within the first 100 days, most of them (62.3%) stage 2 and was associated with cyclosporine therapy. CAKUT were present in 33.7% of the patients and were associated with both hypertension (86%) and lower kidney function, although no association with AKI was found. The low AKI incidence found may be associated with the reduced conditioning regimen used for these patients. The episodes were transient and renal function was restored. The incidence of hypertension was high, and its resolution was associated with the suspension of cyclosporine. Patients with CAKUT had a higher incidence of hypertension and lower glomerular filtration rate at all study points, suggesting greater susceptibility to the development of chronic kidney disease. This study points out the need for strategies to preserve and/or improve kidney function in these patients, including detailed anatomical and functional urinary tract evaluation, strict surveillance of the use of nephrotoxic medications and continuous monitoring of blood pressure.

Keywords: Fanconi anemia. Hematopoietic cell Transplantation. Acute Kidney Injury. Hypertension.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DAS MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS RENAIS MAIS COMUNS NA ANEMIA DE FANCONI .....	20
FIGURA 2 – CAUSAS FREQUENTES DE LESÃO RENAL AGUDA APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS.....	32
FIGURA 3 – ACOMETIMENTO RENAL APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AO LONGO DO TEMPO E FATORES DE RISCO .....	44
FLUXOGRAMA 1 – SELEÇÃO DE PACIENTES PARA O ESTUDO .....	47

### FIGURAS DO ARTIGO

Figure 1 – Estimated glomerular filtration rate (eGFR) in patients with or without acute kidney injury (AKI) .....	62
--	----

## QUADROS

QUADRO 1 – ANORMALIDADES ANATÔMICAS MAIS COMUNS EM PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI .....	21
QUADRO 2 – CRITÉRIOS DE LESÃO RENAL AGUDA – KDIGO .....	29
QUADRO 3 – ESTADIAMENTO DE DECH AGUDA POR ÓRGÃOS-ALVO.....	37
QUADRO 4 – GRADUAÇÃO CLÍNICA FINAL DE DECH (BASEADA NO ÓRGÃO MAIS SEVERAMENTE ACOMETIDO).....	37
QUADRO 5 – VALORES DE REFERÊNCIA DE CREATININA .....	51

## TABELAS

### TABELAS DO ARTIGO

Table 1 – Clinical and Demographic data of the study population (N=107).....	60
Table 2 – Risk factors associated with Acute Kidney injury in Fanconi Anemia patients after Hematopoietic Cell Transplantation.....	63
Table 3 – Hypertension and cyclosporine use.....	64
Table 4 – Estimated glomerular filtration rate in patients with or without CAKUT.....	64

## LISTA DE SIGLAS

ADQI	– Acute disease quality initiative
AF	– Anemia de Fanconi
AF/ BRCA	– Via da Anemia de Fanconi
AKIN	– Acute Kidney Injury Network
ATG	– Globulina antitimocítica de coelho
BK	– Poliomavírus (BK são as iniciais do primeiro paciente diagnosticado)
BRCA1	– Breast Cancer Susceptibility Gene 1
CAKUT	– Congenital abnormalities of kidney and urinary tract
CFA	– Ciclofosfamida
CSA	– Ciclosporina
CMV	– Citomegalovírus
DEB	– Diepoxibutano
DECH	– Doença do enxerto contra o hospedeiro
DNA	– Ácido desoxirribonucleico
DOS	– Doença obstrutiva sinusoidal hepática
DRC	– Doença renal crônica
DRC5	– Doença renal crônica - estágio 5
FANCA	– Gene da Anemia de Fanconi do Grupo A
FANCC	– Gene da Anemia de Fanconi do Grupo C
FANCG	– Gene da Anemia de Fanconi do Grupo G
FANCN	– Gene da Anemia de Fanconi do Grupo N
FANCR	– Gene da Anemia de Fanconi do Grupo R
FANCW	– Gene da Anemia de Fanconi do Grupo W
FLU	– Fludarabina
FMO	– Falência de medula óssea
HAS	– Hipertensão arterial
HLA	– Antígeno leucocitário humano
ICT	– Irradiação corporal total
IDMS	– Isotope dilution mass spectometry

IL	– Interleucina
IECA	– Inibidor da enzima conversora de angiotensina
KDIGO	– Kidney disease improving global outcomes
KRT	- Kidney Replacement Therapy
KIM 1	– Kidney injury molecule 1
LRA	– Lesão renal aguda
MAPA	– Monitorização ambulatorial da pressão arterial
MAT	– Microangiopatia trombótica
MMF	– Micofenolato de mofetila
MRSA	– <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
MTX	– Metotrexate
NGAL	– Neutrophil gelatinase associated lipocalin
NKDEP	– National Kidney Disease Educational Program
NTA	– Necrose tubular aguda
PHENOS	– skin Pigmentation, small Head, small Eyes, Nervous system, Otology, Short Stature)
pRIFLE	– Pediatric RIFLE
RIC	– Regime de condicionamento de intensidade reduzido
RIFLE	– Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal Disease
TCTH	– Transplante de células tronco hematopoiéticas
TFG	– Taxa de filtração glomerular
TRS	– Terapia renal de substituição
VACTERL-H	– Vertebral, Anal, Cardiac, Tracheo-esophageal fístula, Esophageal atresia, Renal, upper Limb and Hydrocephalus

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
1.1 OBJETIVOS .....	18
1.1.1 Objetivos Primários .....	18
1.1.2 Objetivos Secundários.....	18
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>19</b>
2.1 ANEMIA DE FANCONI.....	19
2.2 DEFINIÇÃO DE LESÃO RENAL AGUDA .....	24
2.2.1 Determinação da Creatinina.....	25
2.2.2 Taxa de Filtração Glomerular Estimada .....	26
2.2.3 Padronização do Diagnóstico de Lesão Renal Aguda .....	28
2.3 LESÃO RENAL AGUDA E TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS.....	30
2.3.1 Lesão renal aguda pré-renal .....	33
2.3.2 Lesão renal aguda intrínseca .....	33
2.3.3 Lesão renal aguda pós-renal.....	33
2.4 FATORES DE RISCO PARA LRA PÓS TCTH .....	34
2.4.1 Nefrotoxicidade .....	34
2.4.2 Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) .....	36
2.4.3 Doença Obstrutiva Sinusoidal Hepática (DOS) .....	38
2.4.4 Infecções .....	38
2.4.5 Microangiopatia trombótica (MAT) .....	40
2.5 HIPERTENSÃO ARTERIAL APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS.....	40

2.6 IMPACTO DA LESÃO RENAL AGUDA NO PÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS .....	42
<b>3 MATERIAL E METODOLOGIA .....</b>	<b>45</b>
3.1 TIPO DE ESTUDO .....	45
3.2 LOCAL DO ESTUDO .....	45
3.3 POPULAÇÃO FONTE .....	45
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	46
3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	46
3.6 POPULAÇÃO DE ESTUDO .....	46
3.7 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM.....	47
3.8 VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	47
3.9 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO .....	48
3.9.1 Procedimentos do transplante.....	48
3.9.2 Definições.....	49
3.9.3 Fatores de risco.....	50
3.9.4 Função renal .....	50
3.9.5 Hipertensão arterial .....	52
3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	52
<b>4 ARTIGO: ACUTE KIDNEY INJURY AND HYPERTENSION FOLLOWING HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION IN FANCONI ANEMIA PATIENTS ...</b>	<b>53</b>
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>74</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>75</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>76</b>
<b>APÊNDICE 1 .....</b>	<b>86</b>
<b>APÊNDICE 2.....</b>	<b>92</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Anemia de Fanconi (AF) é uma doença genética rara, ocasionada por mutações em um de 22 genes já identificados, implicados no reparo do DNA e na manutenção da integridade do genoma (KEE; D'ANDREA, 2012; NIRAJ; FÄRKKILÄ; D'ANDREA, 2019; SOULIER, 2011; SVAHN et al., 2016). É a causa hereditária mais comum de falência de medula óssea (FMO), apresentando ainda predisposição ao desenvolvimento de neoplasias além de grande variação fenotípica, com malformações que podem acometer diversos sistemas. Anormalidades congênitas do rim e do trato urinário (CAKUT) ocorrem em até 30% dos casos, sendo comum a presença de agenesia ou ectopia renais, rim em ferradura e refluxo vesico ureteral (ALTER, 2017; DUFOUR, 2017; SHIMAMURA; ALTER, 2010). Sabe-se que estas malformações renais e urológicas podem ocasionar redução da função renal, em alguns casos com progressão para doença renal crônica (DRC) (AYAS et al., 2018; VINCENT et al., 2016).

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é o único tratamento curativo para o acometimento hematológico da doença, que cursa com FMO nas primeiras décadas de vida (DUFOUR, 2017; SATHYANARAYANA et al., 2018; SHIMAMURA; ALTER, 2010; SOULIER, 2011). Devido ao defeito no reparo do DNA que ocorre na AF, estes indivíduos apresentam maior suscetibilidade à quimioterapia e aos regimes de condicionamento para o TCTH. Desde a década de 1980 têm sido utilizados esquemas de condicionamento com doses reduzidas, o que tem proporcionado aumento da sobrevida dos pacientes e redução de efeitos adversos (BONFIM et al., 2016; EBENS; MACMILLAN; WAGNER, 2017; SHIMAMURA; ALTER, 2010a; TUYSUZ et al., 2019).

O TCTH pode ser dividido em 3 fases. A primeira é anterior à pega da medula, o que ocorre normalmente perto de 30 dias, seguida de um período que se estende até completar 100 dias de transplante. A terceira fase, ou tardia, é o período após o centésimo dia. As fases iniciais são críticas e associadas a lesões em vários órgãos, com grande suscetibilidade ao desenvolvimento de infecções, especialmente no período de neutropenia, bem como ao aparecimento de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), cistite hemorrágica ou doença obstrutiva sinusoidal hepática (DOS). Múltiplos

insultos renais podem surgir neste ambiente, pela inflamação, sobrecarga ou depleção hídrica ou ainda por nefrotoxicidade e, apesar dos avanços no suporte e cuidado destes pacientes, a lesão renal aguda (LRA) ainda é uma importante complicação no cenário do TCTH. O acometimento agudo do rim aumenta a morbidade e mortalidade do procedimento, principalmente se há necessidade de diálise e, mesmo quando há recuperação da taxa de filtração glomerular (TFG), há o risco de progressão para DRC (RAINHA et al., 2017). A piora da função renal também está associada à persistência de hipertensão arterial (HAS), que também está associada a maior risco de eventos cardiovasculares (MAJHAIL et al., 2009).

A HAS é uma complicação bastante encontrada após o TCTH, com incidência entre 12 a 73% (HOFFMEISTER et al., 2010; LI et al., 2019; MAJHAIL et al., 2009). O uso de ciclosporina (CSA), entre outros fatores de risco, está intimamente ligado à elevação da pressão arterial (KWON et al., 2013).

A importância do controle da função renal após a realização de TCTH tem sido exaustivamente estudada na população adulta. No entanto, há poucos dados relacionados à população pediátrica, e ainda menos quando se trata de doenças raras, como a AF. Com o aumento da sobrevida destes pacientes após o transplante e, considerando a presença de CAKUT e suas possíveis implicações, surge a interrogação se estes pacientes estão sujeitos a mais complicações renais a curto e longo prazo.

A grande experiência do Serviço de Transplante de Medula Óssea do HC-UFPR no seguimento de pacientes com AF permitiu a análise da função renal e da pressão arterial em um número expressivo de pacientes com este diagnóstico. Espera-se que uma visão mais abrangente do comportamento do rim e suas funções possa trazer uma melhora no cuidado destes pacientes estendendo-se, possivelmente, a outros pacientes que necessitem de TCTH.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivos primários

- Avaliar a incidência e os fatores de risco associados à LRA em pacientes com AF nos primeiros cem dias após TCTH.
- Avaliar a incidência e os fatores de risco associados ao aparecimento de HAS em pacientes com AF nos primeiros cem dias após TCTH.

### 1.1.2 Objetivos Secundários

- Descrever a prevalência e descrever as lesões estruturais do aparelho urinário nesta população.
- Avaliar a associação entre as lesões estruturais do aparelho urinário dos pacientes e a função renal, bem como a ocorrência de HAS.
- Avaliar a TFG estimada (TFGe) dos pacientes após 100 dias, 6 meses, 1 ano e 2 anos de transplante.
- Estruturar um protocolo de cuidado renal para o paciente com AF.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ANEMIA DE FANCONI

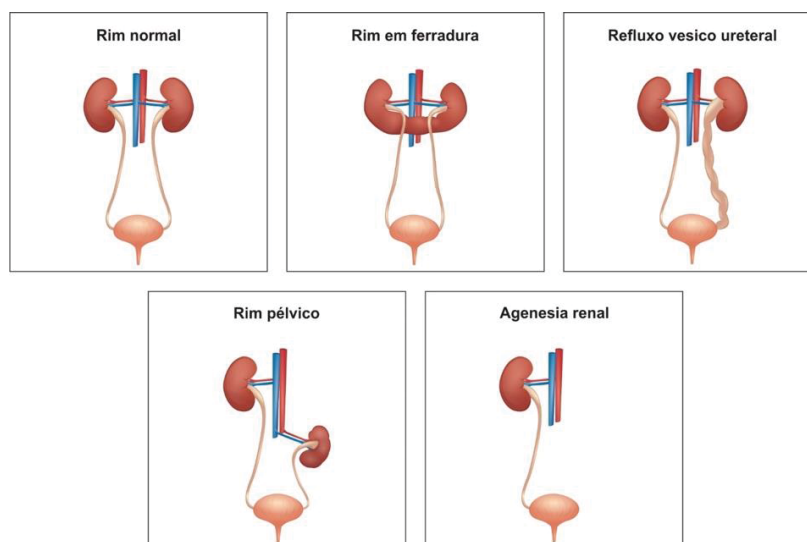
Anemia de Fanconi (AF) é uma doença genética rara que afeta um em cada 360.000 nascidos vivos (MAMRAK; SHIMAMURA; HOWLETT, 2017). Foi descrita inicialmente em 1927, a partir da avaliação de três irmãos com pancitopenia e defeitos congênitos. Já foram identificadas, até o momento, mutações em 22 genes, denominados *FANC* e classificados como grupos de complementação FANCA a FANCW. Todos tem herança autossômica recessiva, exceto pelos genes *FANCB*, localizado no cromossomo X e gene *FANCR*, cuja herança é autossômica dominante (FIESCO-ROA et al., 2019; NIRAJ; FÄRKKILÄ; D'ANDREA, 2019). As mutações nos genes *FANCA*, *FANCC* e *FANCG* são as mais comuns, responsáveis por até 90% dos casos (SOULIER, 2011).

Os produtos dos genes da AF interagem numa via responsável pelo reparo do DNA, chamada via da AF/BRCA, que inclui dois genes associados ao câncer de mama, *BRCA1* e *BRCA2/FANCD1*. Nos pacientes com a doença, este reparo não ocorre satisfatoriamente. A instabilidade genômica gerada pode provocar três tipos de alterações: defeitos anatômicos congênitos, disfunções das células tronco hematopoiéticas com progressão para FMO e proliferação celular descontrolada com predisposição ao desenvolvimento de neoplasia (CROSSAN; PATEL, 2012).

A média de idade ao diagnóstico é de 6,5 anos e início das alterações hematológicas ocorre em grande parte dos pacientes nas primeiras décadas de vida, sendo uma das manifestações clínicas mais comuns (SATHYANARAYANA et al., 2018; SOULIER, 2011). O risco de desenvolvimento de neoplasias pode chegar a ser 300 vezes maior do que na população geral e aumenta com a idade, com maior incidência de leucemia mieloide aguda e síndromes mielodisplásicas entre a adolescência e início da idade adulta, enquanto os tumores sólidos, como os de boca, ocorrem posteriormente (KEE; D'ANDREA, 2012; KUTLER et al., 2016).

As malformações relacionadas à AF estão presentes em 60% dos indivíduos com a doença e acometem vários sistemas, indicando a importância da via da AF/BRCA na embriogênese (LIU et al., 2003). O feto com AF é exposto a fontes aleatórias de dano ao DNA que acompanham a grande proliferação celular característica do desenvolvimento embrionário. Devido à falha no reparo do DNA nestes indivíduos, ocorre um aumento da apoptose celular, levando ao aparecimento dos defeitos congênitos (CROSSAN; PATEL, 2012; LIU et al., 2003). Baixa estatura é encontrada em 40 % dos pacientes, sendo ainda comuns a presença de fâscias delicada, microftalmia, microcefalia; baixa estatura, alterações de pigmentação da pele como manchas café com leite; alterações esqueléticas, especialmente no polegar e no rádio; além de anormalidades cardíacas, endocrinológicas e genitourinárias (SHIMAMURA; ALTER, 2010a). As alterações renais e do trato urinário estão entre as mais comuns, afetando cerca de 30% dos pacientes incluindo, entre outros, agenesia e ectopia renais, rim em ferradura e refluxo vesico ureteral, conforme ilustrado na figura 1. Embora não seja possível identificar relação entre o genótipo dos pacientes e a presença das anormalidades do trato urinário, o padrão das lesões sugere alteração em fase embrionária precoce do desenvolvimento renal (SATHYANARAYANA et al., 2018).

FIGURA 1 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DAS MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS RENAIIS MAIS COMUNS NA ANEMIA DE FANCONI



FONTE: Adaptado de Nicolaou et al. (2015).

O fenótipo dos pacientes pode ser variado e a associação com o genótipo ainda não está totalmente esclarecida, apesar de algumas relações, como alta frequência de leucemia em pacientes com FANCG ou menor frequência de defeitos congênitos em pacientes com FANCC já serem conhecidas (FIESCO-ROA et al., 2019). Uma vez que as alterações como um todo podem ser discretas ou ausentes, muitas vezes, o diagnóstico é realizado apenas após a falência medular. As alterações mais frequentes estão listadas no quadro 1.

QUADRO 1 – ANORMALIDADES ANATÔMICAS MAIS COMUNS EM PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI

ÓRGÃO OU SISTEMA	LESÕES	%
<b>Pele</b>	Manchas café leite, hiper ou hipo pigmentação	40
<b>Membros Superiores</b>	Polegar: ausência ou hipoplasia, duplicação, alteração falangeana	35
	Radio: ausência ou hipoplasia	7
	Mãos: ausência do primeiro metacarpo, clinodactilia, polidactilia	5
<b>Esqueleto</b>	Microcefalia	20
<b>Olhos</b>	Hipotelorismo, hipertelorismo, estrabismo, catarata, ptose, microftalmia	20
<b>Aparelho auditivo</b>	Surdez, alterações pavilhão auditivo	10
<b>Sistema Nervoso Central</b>	Agnesia de corpo caloso, hidrocefalia	2
<b>Rins</b>	Em ferradura, ectopia, displasia, hipoplasia, agnesia, hidronefrose, refluxo vesico ureteral	30
<b>Gônadas masculinas</b>	Hipogenitália, criptorquidia, hipospádia, micropênis	25
<b>Gônadas femininas</b>	Útero bicornio, hipogenitália, ovários pequenos	2
<b>Cardiopulmonar</b>	Persistência do canal arterial, defeitos do septo atrial ou ventricular, coarctação de aorta, situs inversus	6
<b>Gastrointestinal</b>	Atresia de esôfago, duodeno, jejuno; ânus imperfurado, fístula traqueo-esofágica, pâncreas anular	5

FONTE: Adaptado de SHIMAMURA (2010)

Algumas apresentações clássicas destas malformações são conhecidas por estarem incluídas na associação de VACTERL-H (acrônimo do inglês para: *Vertebral, Anal, Cardiac, Tracheo-esophageal fistula, Esophageal atresia, Renal, upper Limb and Hydrocephalus*), um conjunto de anormalidades congênitas em várias partes do organismo que tendem a ocorrer concomitantemente no mesmo indivíduo (ANEMIA RESEARCH FOUNDATION, 2014; DUFOUR, 2017; SCHNEIDER et al., 2015). Cerca de 5 a 30% dos pacientes com AF apresentam pelo menos 3 dos 8 critérios para VACTERL-H. Outra associação de malformações que são características nesta população foi recentemente descrita e denominada PHENOS, também um acrônimo (skin Pigmentation, small Head, small Eyes, Nervous system, Otology, Short Stature) (ALTER; GIRI, 2016; FIESCO-ROA et al., 2019). Todos os indivíduos com AF e VACTERL-H apresentam pelo menos 4 características de PHENOS (microcefalia, microftalmia, alterações do sistema nervoso e baixa estatura), indicando uma importante relação destas associações com AF e sugerindo fortemente a investigação de crianças com VACTERL-H que se enquadrem nas características de PHENOS (FIESCO-ROA et al., 2019).

O diagnóstico da AF é confirmado pela demonstração de quebras cromossômicas em cultura de linfócitos (KERVILER et al., 2000; KUTLER et al., 2003; SHIMAMURA; ALTER, 2010; SOULIER, 2011). A detecção de instabilidade cromossômica induzida por diepoxibutano (DEB), um agente indutor de ligações cruzadas de DNA, é utilizada para o diagnóstico. As células normais são capazes de corrigir o dano cromossômico causado pelo DEB, enquanto as células de pacientes com AF mostram inúmeras quebras cromossômicas e rearranjos celulares (ANEMIA RESEARCH FOUNDATION, 2014). A identificação da mutação faz o diagnóstico definitivo da doença e é importante no acompanhamento clínico, uma vez que existe, na dependência do gene acometido, associação da mutação com a presença de anormalidades clínicas (FAIVRE et al., 2000).

Uma opção terapêutica para pacientes com AF é o uso de andrógenos, capazes de normalizar as alterações sanguíneas em cerca de 50-70% dos pacientes. Os efeitos benéficos dos andrógenos, conhecidos há várias décadas, são mais significativos nas plaquetas e hemácias, embora possa ocorrer aumento do número de neutrófilos. Por

outro lado, a melhora é, normalmente, transitória (DUFOR, 2017; KEE; D'ANDREA, 2012; SCHNEIDER et al., 2015; SHIMAMURA; ALTER, 2010).

O TCTH é o único tratamento curativo em caso de anemia aplástica severa, mielodisplasia ou leucemia aguda em pacientes com AF (ALTER, 2017; SHIMAMURA; ALTER, 2010; TUYSUZ et al., 2019). Estes pacientes não respondem ao tratamento imunossupressor habitual usado para outras etiologias de falência de medula e apresentam maior toxicidade aos esquemas de condicionamento para o TCTH. Regimes de condicionamento de intensidade reduzida (RIC), utilizados desde a década de 80, com fludarabina (FLU), globulina antitimocítica de coelho (ATG), doses menores de ciclofosfamida (CFA) e radiação, vem se mostrando efetivos, com aumento do sucesso dos transplantes, da sobrevida dos pacientes e baixa incidência de DECH grave (EBENS et al., 2018; TUYSUZ et al., 2019). Estas estratégias têm, ainda, permitido o uso de doadores alternativos, ou seja, aqueles que não são relacionados totalmente HLA compatíveis, com bons resultados.

De acordo com estudos recentes, 20% dos pacientes com AF apresentam reversões espontâneas de mutações em seus genes, através de vários mecanismos, como microdeleções ou microinserções, por exemplo. A maioria das reversões foram encontradas em células T de sangue periférico, mas já foram identificadas reversões em células tronco hematopoiéticas pluripotentes. Estas observações deram início à pesquisa de terapia genética envolvendo pacientes com AF, com objetivo de resgate da FMO e esta nova abordagem terapêutica pode vir a ser uma alternativa ao TCTH para esta população (RÍO; NAVARRO; BUEREN, 2018).

É recomendada a investigação de AF em todas as crianças e adultos jovens com citopenias e aplasia de medula, bem como o aconselhamento genético e investigação de familiares de pacientes diagnosticados (SOULIER, 2011). A identificação das anormalidades genéticas, incluindo critérios para VACTERL-H e PHENOS, pode facilitar o diagnóstico precoce, o que possibilita acompanhamento minucioso de possíveis complicações hematológicas e não hematológicas, incluindo aquelas relacionadas ao trato urinário (ALTER; GIRI, 2016; FIESCO-ROA et al., 2019).

## 2.2 DEFINIÇÃO DE LESÃO RENAL AGUDA

Lesão renal aguda (LRA) é definida como queda abrupta da função renal, associada ou não a lesões intrínsecas a este órgão. O termo lesão tem sido utilizado no lugar de insuficiência para expressar melhor suas variadas formas de apresentação. Assim, deixa claro se tratar de um processo ativo, que inicia com alterações bioquímicas e moleculares anteriores a reduções discretas na TFG, chegando até a necessidade de terapia renal de substituição (TRS) (BASU et al., 2018; DEVARAJAN, 2013; KELLUM et al., 2012). A gravidade de grandes quedas da função renal, associadas ou não à redução da diurese, é de conhecimento há várias décadas. Posteriormente percebeu-se que mesmo pequenas reduções da TFG estão associadas a aumento da morbidade e mortalidade, o que justifica o monitoramento contínuo da função renal em pacientes enfermos, já que um diagnóstico precoce pode suscitar intervenções eficazes (BASU et al., 2018; DEVARAJAN, 2013; KELLUM et al., 2012; MCGREGOR et al.; 2016). A avaliação do débito urinário é importante tanto para o diagnóstico como para o estadiamento da LRA. No entanto, vários fatores precisam ser levados em consideração, como efeito de algumas drogas e uso de diuréticos; estado de hidratação e balanço hídrico (KELLUM et al., 2012).

Kellum *et al.* avaliaram dados de mais de 32 mil pacientes adultos internados em unidades de terapia intensiva do Centro Hospitalar da Universidade de Pittsburgh, por um período de 8 anos, e encontraram desfechos piores em pacientes com alteração nos valores de creatinina sérica e de débito urinário, quando comparados aos pacientes que preencheram apenas um destes critérios de LRA, mostrando a relevância da oligúria nos pacientes criticamente enfermos (KELLUM et al., 2015). Estudo em pacientes pediátricos demonstrou que 20% dos pacientes com LRA severa não seriam identificados se o diagnóstico fosse baseado apenas na creatinina sérica, sem levar em consideração a diurese, o que confirma a importância da coleta deste dado em pacientes sob cuidados intensivos (KADDOURAH et al., 2019). Dados recentes indicam, ainda, que a sobrecarga hídrica no paciente grave está diretamente associada a piores desfechos, tais como tempo de hospitalização, indicação de diálise e mortalidade (GIST et al., 2019).

Ainda não existem marcadores de função renal de fácil mensuração, não afetados por inúmeras variáveis técnicas e biológicas como, por exemplo, a troponina para a isquemia miocárdica (COCA et al., 2008). Vários marcadores têm sido estudados em diversos cenários de LRA, seja como marcadores de diagnóstico precoce, como cistatina C sérica e lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL- sigla do inglês *neutrophil gelatinase associated lipocalin*) e interleucina (IL) 18 urinárias, ou como preditoras de risco de mortalidade, como molécula de injúria renal 1 (KIM-1 sigla do inglês *kidney injury molecule 1*) (AUGUSTYNOWICZ et al., 2019; COCA et al., 2008). Todavia, a creatinina sérica ainda resiste como o principal elemento na definição da LRA, associada ou não ao débito urinário.

### 2.2.1 Determinação da creatinina

Uma vez que o diagnóstico de LRA se baseia na creatinina sérica, algumas considerações sobre sua medida precisam ser delineadas. Existem inúmeros fatores que dificultam a padronização e mesmo a interpretação da dosagem deste exame universalmente utilizado no dia a dia da prática clínica. A creatinina está associada não apenas à filtração glomerular, mas também à massa muscular, além de ser secretada pelo túbulo proximal. Desta forma, o mesmo valor de creatinina pode representar diferentes TFG em indivíduos de sexo, idade ou composição corporal diferentes (SCHWARTZ; GAUTHIER, 1985; DELANAYE; CAVALIER; POTTEL, 2017; MIAN; SCHWARTZ, 2017). As medidas de creatinina são, sabidamente, mais imprecisas nos valores extremos, principalmente nos mais baixos. Este fato dificulta ainda mais sua interpretação em populações com pequena massa muscular, como a pediátrica. O crescimento, levando a aumento progressivo desta massa muscular, pode ser mais um fator de confusão nesta equação. A necessidade de precisão na determinação da TFG é muito importante, uma vez que pequenas elevações da creatinina, da ordem de 0,3 mg/dl, estão associadas a piores desfechos clínicos (KELLUM et al., 2012; MIAN; SCHWARTZ, 2017).

Sua dosagem pode ser realizada por dois métodos, ambos colorimétricos. No método de Jaffé, mais antigo, pode ocorrer reação com outras substâncias, chamadas de pseudo-cromógenos, alterando o resultado. Ácido ascórbico, algumas drogas e mesmo a bilirrubina sérica podem alterar o valor do exame. O método enzimático, com maior sensibilidade e especificidade, mostrou ser mais preciso (DELANAYE; CAVALIER; POTTEL, 2017; MYERS et al., 2006). Há, ainda, variação decorrente dos insumos utilizados, disponibilizados por diversos fabricantes.

Há quase duas décadas a comunidade científica tem se preocupado com a padronização dos resultados das dosagens de creatinina. Em 2002, o "Grupo Francês de Estudo da Creatinina" já havia demonstrado a grande variabilidade entre os testes utilizados e que a simples padronização do processo de calibração não seria suficiente para reduzi-la (PIÉRONI et al., 2011). Em 2006, o "Grupo de Trabalho em Laboratório do Programa Nacional de Educação em Doença Renal" (NKDEP sigla do inglês *national kidney disease educational program*) recomendou a recalibração dos métodos de dosagem de creatinina sérica. A recomendação é que os testes sejam calibrados utilizando-se material cuja concentração de creatinina tenha sido determinada por espectrômetros de massa, acoplados a cromatógrafos líquidos ou gasosos (MYERS et al., 2006). Desta forma, creatininas dosadas por métodos rastreáveis por espectrometria de massa de diluição - IDMS (sigla do inglês: *isotope dilution mass spectrometry*) teriam o mesmo resultado em qualquer laboratório (DELANAYE; CAVALIER; POTTEL, 2017). Contudo, na prática, essa ainda não é a realidade.

### 2.2.2 Taxa de Filtração Glomerular Estimada

A medida direta da TFG é a melhor maneira de aferir a função renal. A TFG não depende exclusivamente do valor da creatinina, mas também da idade, gênero e massa corporal, além de outros fatores, como exercício físico, pressão arterial e volume extracelular, podendo variar no mesmo indivíduo e entre populações diferentes (MIAN;

SCHWARTZ, 2017). Sua medida, utilizando creatinina sérica e urinária, é laboriosa e depende da coleta adequada das amostras em 24 horas.

Na população pediátrica isso se torna mais difícil, seja por falta de controle esfinteriano completo ou por disfunções miccionais e uropatias que impedem o completo esvaziamento da bexiga (SCHWARTZ et al., 2009). Outro ponto importante nas crianças e adolescentes é que, para comparação com os valores encontrados nos adultos, é necessário um ajuste para a superfície corporal. Muitas decisões médicas são baseadas na TFG, como identificação de LRA, ajuste na dose de antibióticos, suspensão de medicações nefrotóxicas ou uso de contraste para exames de imagem. Constantemente, tais decisões se fazem necessárias à beira do leito, sem possibilidade de aguardar a aferição da TFG através do clearance de creatinina em urina de 24 horas.

Para resolver estas questões, várias fórmulas têm sido desenvolvidas para estimar a TFG de forma rápida, levando em consideração variáveis como idade, sexo, estatura e tamanho corporal. Tais fórmulas são de extrema valia na pediatria, onde são utilizadas rotineiramente (MIAN; SCHWARTZ, 2017).

As fórmulas pediátricas mais utilizadas são as de Schwartz. A primeira dessas fórmulas data da década de 70 (SCHWARTZ et al.; 1976). Mostra boa relação da estatura e a creatinina sérica (E/Scr) com a TFG, utilizando uma constante de proporcionalidade. A fórmula é baseada na dosagem de creatinina pelo método do picrato alcalino de Jaffé e a constante utilizada é 0,55. Uma década mais tarde, Schwartz, através de um estudo que incluiu meninos e meninas com idade entre 13 e 21 anos, estabeleceu uma constante de 0,7 para os adolescentes do gênero masculino, devido a uma maior proporção de massa muscular na composição corporal desta população (SCHWARTZ; GAUTHIER, 1985) e na sequência foram estabelecidas constantes para lactentes até um ano, na dependência do peso ao nascimento (SCHWARTZ; BRION; SPITZER, 1987).

A utilização de métodos mais precisos de dosagem de creatinina, como o Jaffé modificado e o enzimático, resultou em níveis mais baixos de creatinina na população pediátrica, levando a uma superestimação da TFG pela fórmula original de Schwartz. Por este motivo, em 2009, a fórmula foi atualizada. Passou a utilizar valores de creatinina rastreáveis pelo IDMS e uma nova constante, 0,413 para todos os pacientes

(SCHWARTZ et al., 2009). Cabe ressaltar que estas novas fórmulas de estimativa da TFG descritas foram derivadas a partir de uma população de crianças e adolescentes com doença renal crônica estágios 2- 4, e com comprometimento da estatura. Porém, não existe até o momento outra forma de estimar a TFG na prática diária, seja para crianças com função renal normal ou em situações de LRA. A fórmula de Schwartz é uma ferramenta importante, utilizada globalmente e a escolha da constante deve levar em consideração o método utilizado para dosagem da creatinina (MIAN; SCHWARTZ, 2017).

### 2.2.3 Padronização do Diagnóstico de LRA

Ao longo das últimas décadas a incidência de LRA variou imensamente entre os estudos devido, principalmente, à falta de uniformização nos critérios utilizados para sua definição. Tal uniformização é necessária para garantir o reconhecimento da lesão e seu tratamento, seja na assistência ao paciente ou na pesquisa clínica e epidemiológica (THOMAS et al., 2015). Na pediatria, em especial, critérios baseados apenas na creatinina levaram a uma divergência muito grande nos resultados dos estudos (KADDOURAH et al., 2019).

Em 2004, na segunda conferência internacional do grupo ADQI (sigla do inglês: *acute disease quality initiative*), foi desenvolvido o critério de RIFLE para definição de LRA. RIFLE é um acrônimo para classificar a LRA, representando: R= risco (*Risk*), I= lesão (*Injury*), F= falência (*Failure*), L=perda (*Loss*) e E= doença renal em estágio final (*End-stage kidney disease*). As três primeiras categorias representam estágios de gravidade e as duas últimas, desfechos. Posteriormente, Akcan-Arikan e colaboradores estabeleceram uma adaptação destes critérios para a população pediátrica (pRIFLE), trocando os valores de creatinina por TFG estimada, calculada pela fórmula de Schwartz (AKCAN-ARIKAN et al., 2007). Outro critério, AKIN, foi proposto pelo *Acute Kidney Injury Network*, em 2007 (MEHTA et al., 2007).

Em 2012, o grupo de estudos de LRA do grupo *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) estabeleceu critérios de definição e estadiamento baseado em uma

revisão sistemática de estudos em pacientes pediátricos e adultos. O consenso deste grupo levou em consideração os critérios de AKIN, RIFLE e pRIFLE. A proposta fortaleceu a avaliação da população pediátrica, ao utilizar a elevação de 0,3 mg/dl no valor de creatinina, bem como ao classificar em estágio 3 pacientes menores de 18 anos com TFG inferiores a 35ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Como estende o diagnóstico do aumento de creatinina para até 7 dias, o critério do KDIGO, ilustrado no quadro 2, ainda permite a inclusão de pacientes com LRA de início tardio (KELLUM et al., 2012). A adoção de critérios de diagnóstico e estadiamento para populações de todas as idades parece promissor, permitindo a comparação de resultados clínicos e epidemiológicos (DEVARAJAN, 2013). Uma recente conferência do grupo KDIGO, em junho de 2019, teve como objetivo principal normatizar a nomenclatura referente à lesão renal aguda e crônica e, uma das recomendações é para o uso preferencial da classificação de LRA do KDIGO em publicações científicas (LEVEY et al., 2020).

QUADRO 2 – CRITÉRIOS DE LESÃO RENAL AGUDA – KDIGO

ESTÁGIO	CREATININA SÉRICA	DÉBITO URINÁRIO
1	1,5 a 1,9 X basal Ou ≥ 0,3mg/dl de aumento	<0,5ml/Kg/h por 6 – 12 horas
2	2,0 a 2,9 X basal	<0,5ml/Kg/h por ≥12 horas
3	3,0 X basal Ou Aumento para creatinina ≥ 4mg/dl Ou Início de TRS Ou Em <18 anos, redução da TFGe para <35ml/min/1,73m <sup>2</sup>	< 0,3ml/Kg/h por ≥24 horas Ou Anúria por ≥12 horas

FONTE: KDIGO (2012).

Nota: TRS terapia renal de substituição; TFGe taxa de filtração glomerular estimada.

## 2.3 LESÃO RENAL AGUDA E TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O TCTH é o tratamento de escolha para várias doenças entre neoplasias, aplasias de medula, erros inatos do metabolismo e imunodeficiências (PATZER et al., 2003; WANCHOO et al., 2019; MIMA et al., 2019; RENAGHAN et al., 2019; HASSAN et al., 2013). Trata-se de uma terapia que envolve vários passos e pode ser dividida em 3 fases: a primeira, antes da pega da medula, usualmente próximo dos 30 dias após a infusão; a segunda, se inicia no momento da pega e segue até os primeiros 100 dias (D+100); e a terceira é a fase tardia, após o D+100.

O condicionamento é a primeira fase, que antecede a infusão das células tronco. Inclui quimioterapia associada, ou não, à irradiação corporal total (ICT) em esquemas com intensidade e tempo de duração diferentes na dependência da doença de base. O objetivo deste tratamento é mielodepleção das células tronco do hospedeiro e linfodepleção do seu sistema imune. Desta forma, permite a pega do enxerto, a erradicação de células neoplásicas da medula, a prevenção de DECH e de rejeição (LOPES et al., 2008; CARRERAS et al., 2018; RENAGHAN et al., 2019). As células tronco a serem infundidas podem ser do próprio paciente (transplante autólogo) ou de um doador relacionado ou não (transplante alogênico). A coleta pode ser da medula óssea, do sangue periférico ou do sangue de cordão umbilical. Imunossupressão adicional, pós transplante, é necessária para evitar o desenvolvimento de DECH.

O condicionamento pode ser mieloablativo ou não mieloablativo. No primeiro caso são utilizadas altas doses de quimioterapia, principalmente CFA, bussulfano e citarabina, associadas ou não a ICT. Ocorre então um pancitopenia severa e prolongada, que pode durar até 3 semanas, cuja melhora, depende da pega do enxerto. Os condicionamentos não mieloablativos foram desenvolvidos nas últimas décadas, juntamente com novos esquemas de toxicidade reduzida, favorecendo assim o TCTH para pacientes com comorbidades ou suscetíveis a maior toxicidade à quimioterapia. FLU, bussulfano e CSA são drogas de escolhas nestas situações (SHIMAMURA; ALTER,

2010b; KRISHNAPPA et al., 2016; CARRERAS et al., 2018). Os transplantes mieloablativos estão associados a maior incidência de LRA.

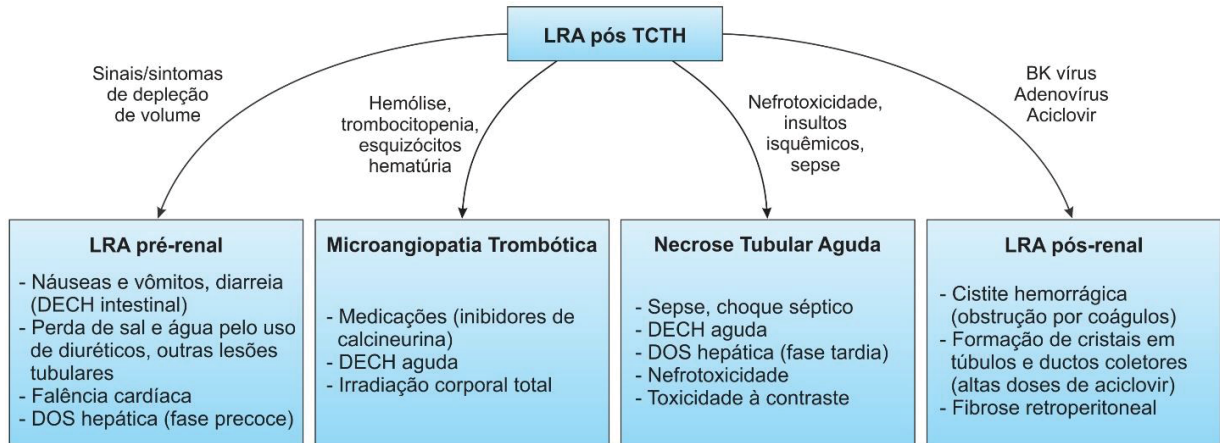
A pancitopenia gerada pelo condicionamento, associada à elevada toxicidade da profilaxia de DECH, acarreta grande morbidade e mortalidade ao TCTH, especialmente em sua fase inicial (LOPES; JORGE; NEVES, 2016; PATZER et al., 2003).

Os rins podem sofrer diversas agressões após o TCTH, sendo a LRA um evento frequente. Cabe ressaltar novamente que a elevação da creatinina é tardia no processo de dano renal, além de sofrer influência de vários fatores, como estado de hidratação e massa muscular. Durante o processo de TCTH, o estado de hidratação dos pacientes, por exemplo, pode variar significativamente, ora com hiper-hidratação nas fases iniciais ora com depleção volêmica devido à mucosite oral ou diarreia (AUGUSTYNOWICZ et al., 2019).

A incidência de LRA varia muito na literatura, especialmente na população pediátrica, devido ao menor número de pacientes envolvidos e às diferentes definições utilizadas de LRA. Uma revisão sistemática que incluiu 571 pacientes pediátricos submetidos a TCTH alogênico encontrou incidência de 21,7% de LRA nos primeiros 100 dias após o transplante, variando de 11 a 42%. O tempo médio para o início da LRA foi de 4 a 6 semanas após o transplante (DIDSBURY; MACKIE; KENNEDY, 2015). Kizilbash *et al.* relataram 84% de LRA em 205 pacientes, menores de 21 anos, submetidos a TCTH durante os 100 primeiros dias pós-transplante, baseado no critério de pRIFLE, enquanto em estudo de Koh *et al.* a incidência foi de 68% (KIZILBASH et al., 2016; KOH et al., 2018a). Uma revisão de 2017 apontou incidência de LRA após TCTH na população pediátrica de 21 a 50%, variando de acordo com a doença de base (RAINA et al., 2017).

A LRA pode ser classificada de acordo com a localização anatômica da lesão em pré renal, intrínseca e pós-renal; ou pela sua etiologia. No contexto do TCTH, os fatores de risco para LRA são inúmeros e as agressões são, quase sempre, múltiplas (figura 2).

FIGURA 2 – CAUSAS FREQUENTES DE LESÃO RENAL AGUDA APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS



FONTE: Adaptado de Renaghan (2019).

### 2.3.1 Lesão renal aguda pré-renal

Desidratação e depleção de volume podem levar a lesão pré-renal em pacientes submetidos a TCTH. Podem ser decorrentes de perdas gastrointestinais por vômitos e diarreia, efeitos colaterais de medicações, por infecções ou por DECH. Lesões tubulares perdedoras de sal, uso de diuréticos ou outras drogas, também podem ocasionar balanço hídrico negativo. A dificuldade de ingestão adequada de fluidos ocasionada pela mucosite, uma complicação que, em diversos graus, acomete a quase totalidade destes pacientes, é outra causa deste tipo de lesão renal (LOPES; JORGE; NEVES, 2016; PATZER et al., 2003). As fases iniciais de DOS hepática podem levar a LRA, devido à hipovolemia secundária ao vazamento capilar (OVCHINSKY et al., 2018). Disfunção cardíaca e sepse, onde se observa redução do volume efetivo circulante pela redução do débito cardíaco ou pela vasodilatação arteriolar causada por inflamação, são outros exemplos de causas desse tipo de lesão renal (KRISHNAPPA et al., 2016).

### 2.3.2 Lesão renal aguda intrínseca

Dependendo da intensidade e duração, as agressões renais podem evoluir com lesões intrínsecas, sejam elas isquêmicas, tóxicas ou infecciosas. Situações de desidratação e choque, por exemplo, podem levar à isquemia e consequente necrose tubular aguda (NTA) (LOPES; JORGE; NEVES, 2016; KRISHNAPPA et al., 2016; WANCHOO et al., 2019). A liberação de citocinas inflamatórias na sepse pode, por sua vez, lesar diretamente os túbulos renais. O mesmo pode ocorrer na DECH aguda (KRISHNAPPA et al., 2016). DOS, em fases mais tardias, leva a vasoconstrição da arteríola renal aferente, com decréscimo da TFG, podendo também ocasionar lesão do parênquima renal. (OVCHINSKY et al., 2018; WANCHOO et al., 2019). Microangiopatia trombótica (MAT) é outra complicação relacionada ao TCTH. Suas causas não são totalmente esclarecidas e podem estar associadas ao uso de inibidores de calcineurina, à ICT, infecções ou ainda ser uma manifestação de DECH. O dano endotelial decorrente da MAT pode causar lesão glomerular, com prejuízo da TFG (KRISHNAPPA et al., 2016; LOPES; JORGE; NEVES, 2016; RENAGHAN et al., 2019).

A sobreposição de lesões tóxicas a estes quadros é muito comum, uma vez que estes pacientes recebem diversas medicações nefrotóxicas que podem ocasionar NTA bem como nefrite intersticial (RENAGHAN et al., 2019). São agentes antimicrobianos, usados em situações de neutropenia febril ou para tratamento de quadros infecciosos comprovados, bem como quimioterápicos prescritos no condicionamento ou na profilaxia e tratamento de DECH (PATZER et al., 2003; LOPES; JORGE; NEVES, 2016; KOH et al., 2018b).

### 2.3.3 Lesão renal aguda pós-renal

Refere-se a alterações agudas da função renal secundária à obstrução do trato urinário. Uma causa possível, no contexto de TCTH, é a fibrose retroperitoneal, que pode

ocorrer como consequência de radioterapia prévia para tratamento da doença de base. O uso de aciclovir em altas doses, medicação utilizada largamente na profilaxia de infecções virais, pode levar à formação e precipitação de cristais nos túbulos e ductos coletores resultando em obstrução. Esta pode decorrer ainda da formação de coágulos, em casos de cistite hemorrágica. Tal complicação está associada a infecções por adenovírus ou poliomavírus, além de algumas medicações, como a CFA (KRISHNAPPA et al., 2016; LOPES; JORGE; NEVES, 2016)

## 2.4 FATORES DE RISCO PARA LRA PÓS TCTH

### 2.4.1 Nefrotoxicidade

A etiologia da LRA na população pediátrica tem se modificado ao longo do tempo. As causas primárias, intrínsecas ao rim, tem dado lugar a sepse, quimioterapia e medicações nefrotóxicas. Estas são condições observadas em pacientes críticos como, por exemplo, aqueles submetidos a tratamentos agressivos, como transplantes de órgãos sólidos e TCTH (AKCAN-ARIKAN et al., 2007; DEVARAJAN, 2013). O rim é o principal órgão de excreção e, desta forma, muito susceptível a lesões tóxicas. Os avanços na medicina têm proporcionado novos tratamentos para doenças agudas e crônicas, infecciosas e neoplásicas. No entanto, a nefrotoxicidade induzida por drogas ainda é uma realidade cotidiana em pacientes hospitalizados, com elevado potencial de gravidade e sequelas irreversíveis (DOWNES et al., 2019; GOLDSTEIN, 2017).

Uma gama de medicações está associada à LRA em pacientes submetidos a TCTH, entre elas antimicrobianos, quimioterápicos, anti-hipertensivos e imunossupressores. Os transplantes mieloablativos, que utilizam doses maiores de quimioterapia e promovem pancitopenia mais prolongada, estão associados à maior incidência de LRA (KRISHNAPPA et al., 2016). Os mecanismos de lesão renal diferem entre os vários grupos de drogas e o uso de múltiplas medicações potencializa a agressão ao rim.

- a) CSA: A nefrotoxicidade é um dos temidos efeitos colaterais dos inibidores de calcineurina. A CSA é utilizada rotineiramente no TCTH como profilaxia de DECH. Seus mecanismos de toxicidade não são totalmente conhecidos. Sabe-se que promove vasoconstrição arteriolar glomerular por ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, levando à redução do fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular (JENSEN et al., 2019). Além disso, causa aumento do estresse oxidativo, dano endotelial e está associada a microangiopatia trombótica (LOPES; JORGE; NEVES, 2016; DOWNES et al., 2019). Embora acredite-se que níveis mais elevados estejam associados à maior nefrotoxicidade, ainda não está clara a relação do nível sérico da CSA com a LRA (KRISHNAPPA et al., 2016). Esta dificuldade é ainda maior nos transplantes mieloablativos, pelo maior número de fatores de risco envolvidos na ocorrência da LRA (PARIKH; COCA, 2006).
- b) Aciclovir: Faz parte do arsenal terapêutico após os transplantes, como medicação profilática e terapêutica. O mecanismo de toxicidade do aciclovir é, principalmente, a formação de cristais nos túbulos renais, já que é uma droga com baixa solubilidade na urina, podendo causar obstrução tubular. Este efeito é mais comum em caso de uso de altas doses endovenosas (RENAGHAN et al., 2019).
- c) Anfotericina B: Vários mecanismos de nefrotoxicidade são atribuídos a esta droga, utilizada para tratamento de infecções fúngicas. Um deles é a vasoconstrição arteriolar renal, levando a hipoperfusão e dano endotelial. Além disso, a anfotericina parece romper as células renais através de sua ligação com o colesterol nas membranas celulares. Ocasionalmente causa dano tubular, com perda eletrolítica e glomerular, com queda da filtração. Formulações lipídicas estão associadas a menor nefrotoxicidade (DOWNES et al., 2019).
- d) Vancomicina: Os mecanismos de nefrotoxicidade deste antibiótico, eficaz para tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* Meticilino Resistentes (MRSA) e amplamente utilizado em casos de neutropenia febril em pacientes pós TCTH, ainda são obscuros. Os efeitos são dose dependentes e estão associados a aumento do estresse oxidativo, ativação do sistema complemento

com inflamação e dano mitocondrial, ocasionando NTA. A obstrução tubular por cilindros de vancomicina, recentemente descrita, também ocasiona lesão. Outro mecanismo de LRA causada por esta droga é a nefrite intersticial (PERAZELLA, 2019). A nefrotoxicidade da vancomicina parece estar relacionada à condição hemodinâmica e estado de volemia do paciente, sendo o uso de diurético de alça um fator de risco para seu desenvolvimento. Seus efeitos são, usualmente, reversíveis com a sua suspensão (FEITEN et al., 2019).

- e) Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA): Esta classe de anti-hipertensivos promove vasodilatação periférica por inibição da conversão da angiotensina I em angiotensina II. A vasodilatação das arteríolas eferentes glomerulares leva a redução da pressão de filtração. Esse efeito pode ser potencializado em situações de hipotensão e hipovolemia, levando a LRA (MANSFIELD et al., 2016).

#### 2.4.2 Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH)

DECH é uma complicação frequente do TCTH, incidindo em aproximadamente 50% dos casos. Esta síndrome ocorre quando células T imunocompetentes do doador reagem contra diversos tecidos do receptor imunodeprimido, ocasionando vários graus de lesão (JAMIL; MINEISHI, 2015). Diversos órgãos são acometidos, como pele, sistema gastrointestinal, pulmões e fígado. Regimes de condicionamento intenso, especialmente com doses altas de irradiação, estão associados a maior risco de DECH. Por este motivo, é uma complicação menos frequente em TCTH não mieloablativos. Até 2005, a classificação em aguda e crônica era baseada apenas no critério de tempo de início, sendo a DECH aguda aquela com início nos 100 primeiros dias de TCTH. O melhor entendimento da apresentação da doença levou a uma nova definição, considerando as manifestações clínicas e não apenas o tempo, uma vez que DECH aguda pode se desenvolver após 100 dias em casos de condicionamento de toxicidade reduzida e pode ocorrer sobreposição de lesões agudas e crônicas (FILIPOVICH et al., 2005). A DECH

aguda é graduada pela gravidade das lesões, conforme ilustrado nos quadros 3 e 4. A LRA ocasionada pela DECH pode ser decorrente tanto da liberação de citocinas inflamatórias afetando diretamente os túbulos ou glomérulos, podendo levar à síndrome nefrótica, quanto da nefrotoxicidade das medicações associadas à sua prevenção e tratamento, como a CSA (KRISHNAPPA et al., 2016; LOPES; JORGE; NEVES, 2016;).

QUADRO 3 – ESTADIAMENTO DE DECH AGUDA POR ÓRGÃOS-ALVO

ESTÁGIO	PELE (apenas eritema ativo)	FÍGADO (bilirrubina)	TGI alto	TGI baixo (evacuações)
0	Sem rash	<2 mg/dl	Náuseas, vômitos ou anorexia ausentes ou intermitentes	Adultos: <500 ml/d ou < 3 episódios/dia Crianças: <10ml/Kg/d ou < 4 episódios/dia
1	Rash maculopapular <25% SC	2 - 3 mg/dl	Náuseas, vômitos ou anorexia persistentes	Adultos: 500 - 999 ml/d ou 3 - 4 episódios/dia Crianças: 10 - 19,9 ml/Kg/d Ou 4 - 6 episódios/dia
2	Rash maculopapular 25-50% SC	3,1 - 6 mg/dl		Adultos: 1000 -1 500 ml/d ou 5 - 7 episódios/dia Crianças: 20-30 ml/Kg/d ou 7 - 10 episódios/dia
3	Rash maculopapular >50% SC	6,1 - 15 mg/dl		Adultos: >1500 ml/dia ou > 7 episódios/dia Crianças: >30 ml/Kg/d ou >10episódios/dia
4	Eritrodermia generalizada (<50%SC) + bolhas e descamação >5%SC	>15 mg/dl		Dor abdominal severa com ou sem íleo paralítico ou diarreia muito sanguinolenta (independente do volume)

DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro; SC: superfície corporal.

FONTE: Harris et al. (2016).

QUADRO 4 – GRADUAÇÃO CLÍNICA FINAL DE DECH (BASEADA NO ÓRGÃO MAIS SEVERAMENTE ACOMETIDO)

<b>Grau 0</b>	<b>Nenhum órgão estágio 1- 4</b>
<b>Grau I</b>	Estágio 1 - 2 pele, sem envolvimento de fígado, TGI alto ou baixo
<b>Grau II</b>	Estágio 3 pele e/ou estágio 1 fígado e/ou estágio 1 TGI alto e/ou estágio 1 TGI baixo
<b>Grau III</b>	Estágio 2 - 3 fígado, e/ou Estágio 2-3 TGI baixo, com estágio 0 - 3 pele e/ou estágio 0 - 1 TGI alto
<b>Grau IV</b>	Estágio 4 pele, envolvimento de fígado ou TGI baixo, com estágio 0 - 1 TGI alto

FONTE: Harris et al. (2016).

### 2.4.3 Doença Obstrutiva Sinusoidal Hepática (DOS)

DOS hepática é uma grave complicação associada ao TCTH, com incidência variável, sendo em média de 14% (KRISHNAPPA et al., 2016; WANCHOO et al., 2019). É mais frequente em transplantes mieloablativos, com incidência consideravelmente menor quando são utilizados RIC (CORBACIOGLU et al., 2018). As crianças também são mais acometidas, seja pelo menor calibre dos sinusoides hepáticos, aumentando o risco de obstrução ou por predisposição encontrada em várias doenças genéticas que levam ao TCTH, como osteopetrose. Na população pediátrica pode evoluir com disfunção múltipla de órgãos em 30–60% dos pacientes (CORBACIOGLU et al., 2018).

Ocorre lesão ao endotélio sinusoidal, levando a vazamento capilar e deposição extravascular de eritrócitos e leucócitos, com perda do equilíbrio trombolítico/fibrinolítico, ocasionando oclusão da microcirculação (CORBACIOGLU; JABBOUR; MOHTY, 2019). Clinicamente, é semelhante a uma síndrome hepatorenal, com icterícia, hepatomegalia dolorosa e retenção hídrica. Está associada a LRA em até 80% das vezes. A piora da função renal deve-se especialmente a fatores hemodinâmicos, como hipotensão arterial e sobrecarga hídrica, com sobreposição de sepse (LOPES; JORGE; NEVES, 2016; RAINA et al., 2017). A resposta ao diurético nem sempre é adequada e a mortalidade é elevada, especialmente quando associada a LRA grave com necessidade de terapia de substituição renal (RENAGHAN et al., 2019).

### 2.4.4 Infecções

Os pacientes submetidos a TCTH tem elevado risco de sepse, pelo regime de condicionamento e decorrente neutropenia, bem como pela imunossupressão utilizada na profilaxia de DECH. Apesar da evolução do tratamento de suporte, infecção ainda é causa importante de óbito neste cenário (SAHIN et al., 2016). Febre está presente em praticamente todos os casos. Embora apenas 25% das culturas isolem algum agente

infeccioso, múltiplos esquemas de antimicrobianos são utilizados. O risco de infecção e as características dos patógenos diferem entre os 3 períodos do TCTH, até 30 dias após a infusão da medula; do momento da pega até os primeiros 100 dias e após o D+100.

Nas primeiras semanas, antes da pega medular, ocorre o pico de neutropenia, associado à quebra da imunidade de barreira de pele e mucosa do trato gastrointestinal, além da presença de acessos venosos centrais, fatores que facilitam a instalação de infecções por enterobactérias gram-negativas bem como anaeróbios, estreptococos e estafilococos.

Na fase seguinte, até os 100 dias após a infusão da medula, há melhora da neutropenia, mas o paciente persiste com imunidade celular reduzida, pela manutenção dos imunossupressores. Neste período são comuns infecções por vírus do grupo herpes, especialmente citomegalovírus (CMV), infecções por cândida e aspergillus, bem como infecções bacterianas sobrepostas. Nas fases mais tardias as infecções estão associadas à DECH crônica, sendo bactérias encapsuladas as mais frequentes, com possibilidade de associação com fungos ou vírus (MACKALL et al., 2009; SAHIN et al., 2016).

O mecanismo de LRA no ambiente de sepse se deve à vasodilatação associada ao processo inflamatório e liberação de citocinas, causando hipotensão e redução do fluxo sanguíneo renal. Além disso, pode ocorrer lesão tubulointersticial direta pela ação de citocinas, bem como lesão endotelial. O uso de antimicrobianos nefrotóxicos potencializa a lesão renal (KRISHNAPPA et al., 2016; RENAGHAN et al., 2019; WANCHOO et al., 2019).

Infecções virais são frequentes após TCTH, seja por infecção primária ou reativação, podendo causar lesões em vários órgãos. Os herpes vírus são os mais comuns, entre eles CMV, Epstein Baar vírus, vírus da varicela, herpes simples e herpes vírus humano (SAHIN et al., 2016). Pode ocorrer LRA associada à nefrotoxicidade dos antivirais ou por infecção sistêmica grave, com falência de múltiplos órgãos ou desenvolvimento de síndrome hepatorenal (PATZER et al., 2003). BK vírus e adenovírus também estão associados a infecções nestes pacientes. O BK vírus, da família do poliomavírus, é bastante prevalente, chegando a infectar cerca de 90% da população até

a adolescência, permanecendo latente no epitélio do trato urinário ou linfócitos (FAN et al., 2017; HÖCKER et al., 2019). A imunossupressão pode levar à sua reativação, com desenvolvimento de nefrite túbulo intersticial, mais comuns em transplantes renais, ou cistite hemorrágica. O adenovírus é causa comum de cistite hemorrágica pós TCTH, menos comumente levando a nefrite. A LRA pode ocorrer nestes casos por obstrução do trato urinário ou, menos frequentemente, pelo acometimento renal (LOPES; JORGE; NEVES, 2016; RENAGHAN et al., 2019; WANCHOO et al., 2019).

#### 2.4.5 Microangiopatia trombótica (MAT)

A incidência de MAT pós TCTH varia de 5 a 30% dos transplantes. Está associada, especialmente, ao uso de inibidores da calcineurina, como a CSA (KRISHNAPPA et al., 2016). Pode ser ainda uma manifestação de DECH e, nesse caso, estar associada à ativação da via alternativa do complemento, com benefício do uso de inibidores do complemento (RENAGHAN et al., 2019). Seu diagnóstico é baseado no achado de anemia hemolítica, trombocitopenia e lesão de órgãos-alvo. O acometimento renal pode levar a hipertensão, proteinúria, LRA, com elevada mortalidade e evolução para DRC em casos graves (LOPES; JORGE; NEVES, 2016).

## 2.5 HIPERTENSÃO ARTERIAL APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Hipertensão arterial (HAS) é uma complicação frequente em pacientes pediátricos submetidos a TCTH e está associada a maior risco de eventos cardiovasculares a longo prazo (BORCHERT-MÖRLINS et al., 2018; MAJHAIL et al., 2009; PAO et al., 2018). Sua incidência varia de 12 a 73%, chegando a mais de 90% em um estudo com pacientes com talassemia major (HERMAN et al., 2005; HOFFMEISTER et al., 2010; LI et al., 2019; MAJHAIL et al., 2009).

O diagnóstico da HAS se baseia na correta aferição da pressão arterial. Cabe ressaltar a importância da técnica adequada para escolha dos manguitos e o uso de aparelhos calibrados. Além disso, as referências utilizadas para diagnóstico são baseadas em medidas ambulatoriais, de pacientes saudáveis. Um grande desafio é definir parâmetros de HAS em crianças hospitalizadas, seja pela ansiedade, presença de febre ou pela doença de base, seja pela forma da aferição, com medidas em membros inferiores ou em posição supina (CHAUDHURI; SUTHERLAND, 2019). Estudo que utilizou a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) como método diagnóstico encontrou prevalência de 72% de HAS com essa metodologia, enquanto a prevalência foi de 56,7% com as medidas casuais no consultório, mostrando potencial benefício do uso da MAPA (PAO et al., 2018). Em populações especiais, por exemplo pacientes com malformações em membros, como ocorre na AF, fica ainda mais desafiadora a aferição e definição de valores normais da PA.

Os fatores de risco relacionados à HAS após o TCTH nas crianças não são completamente definidos. Pacientes nesta faixa etária têm menos antecedentes de diabetes, síndrome metabólica ou sedentarismo, mas os sobreviventes de TCTH podem desenvolver tais complicações a longo prazo (BORCHERT-MÖRLINS et al., 2018). A elevação dos níveis tensionais em fases mais precoces do TCTH é multifatorial e parece estar relacionada ao tipo de condicionamento utilizado, uso de imunossupressores e outras medicações para tratamento de infecções, bem como à ocorrência de LRA, DECH e DOS (MAJHAIL et al., 2009). Kown *et al.* encontraram incidência de 38% de HAS, no período entre a infusão e a pega da medula, em crianças submetidas a TCTH (N=157). Menor idade no momento do transplante foi um dos fatores de risco encontrados o que, juntamente com a evidência de maior elevação da creatinina durante o primeiro mês, neste grupo de pacientes, aponta para uma maior suscetibilidade renal nesta população (KWON et al., 2013).

A associação de HAS com inibidores de calcineurina é bastante conhecida. A CSA ativa o sistema renina angiotensina e promove vasoconstrição sistêmica e renal, levando a alterações endoteliais e elevação dos níveis de pressão arterial (BERNARD et al., 2014; KIM et al., 2016). Um estudo com 180 pacientes, 74 destes pediátricos, identificou o uso de CSA como único fator preditivo de HAS após TCTH. Por outro lado,

neste mesmo estudo, 66% dos pacientes normalizaram a pressão, indicando possível reversibilidade dos efeitos desta droga (MAJHAIL et al., 2009). Hoffmeister *et al.* encontraram prevalência de 17% de HAS em pacientes submetidos a TCTH pediátrico, seguidos por um período médio de 16 anos. No momento do diagnóstico de HAS, 32% dos pacientes apresentavam DRC e destes, 39% haviam tido LRA, indicando progressão da lesão para cronicidade associada a elevação dos níveis tensionais (HOFFMEISTER et al., 2010).

Diante da prevalência de HAS após o TCTH, como evento multifatorial e associado ao aumento de morbidade, a identificação e tratamento de fatores associados ao seu aparecimento, bem como o controle adequado dos níveis pressóricos, são fundamentais no seguimento destes pacientes, focando a prevenção de eventos cardiovasculares a longo prazo (KWON et al., 2013).

## 2.6 IMPACTO DA LESÃO RENAL AGUDA NO PÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

A LRA é uma das complicações mais temidas no TCTH, uma vez que pode afetar negativamente o curso do transplante, bem como o prognóstico do paciente. Em cerca de 70% dos casos, a piora da função renal ocorre nos primeiros 100 dias após o transplante, e quanto mais precoce, maior a chance de uma evolução desfavorável (ANDO, 2018; SHINGAI et al., 2015). É importante que as causas da lesão renal sejam prontamente identificadas e o manejo, baseado em suporte clínico, suspensão de drogas nefrotóxicas, controle rigoroso do balanço hídrico e de distúrbios eletrolíticos, pode exigir a realização de diálise. A modalidade de diálise vai depender da estrutura e experiência do serviço, mas estudos apontam para o benefício do uso de hemodiafiltração contínua (MICHAEL; KUEHNLE; GOLDSTEIN, 2004).

A LRA pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de DRC. Um importante marcador de disfunção endotelial e inflamação é a albuminúria. Todos os pacientes submetidos a TCTH, com alteração da função renal, devem ser avaliados

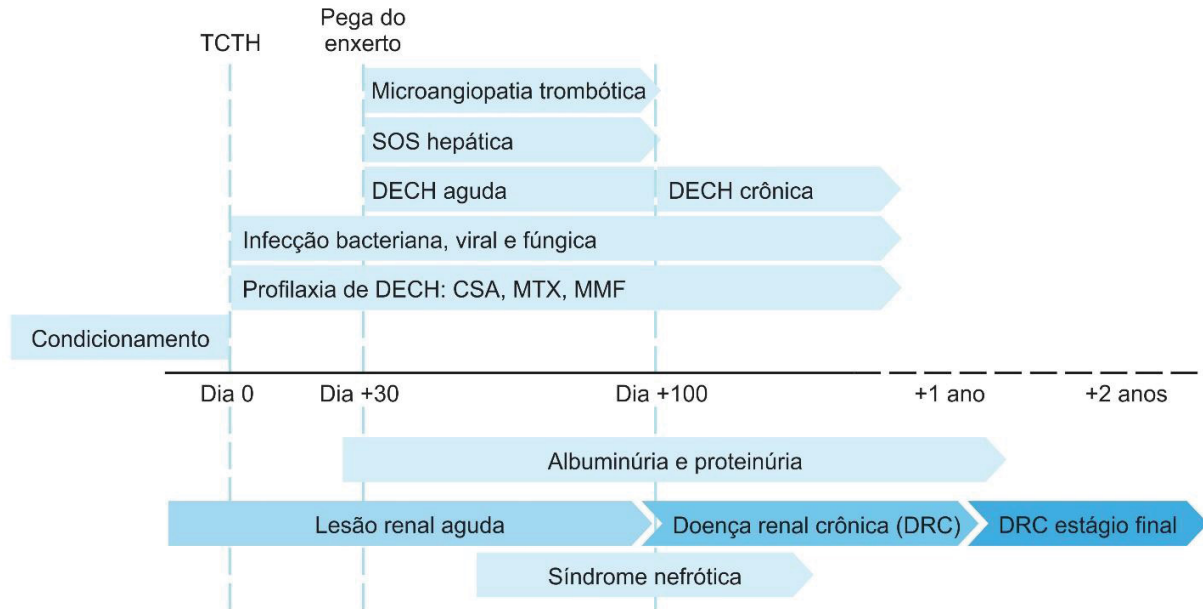
quanto à sua presença, que está associada a maior risco de óbito em 1 ano, bem como de evolução para DRC (HINGORANI, 2016; HINGORANI et al., 2008).

Embora existam poucos dados referentes a esta situação na população pediátrica, estudos mostraram incidência de DRC de 10 e 60% entre crianças que sobreviveram a um episódio de LRA (MENON et al., 2014). Kist-Van-Holthe *et al.* encontraram 34% de LRA nos primeiros 100 dias de TCTH e 28% de DRC após um 1 ano, associada a maiores valores de creatinina nos 3 primeiros meses (KIST-VAN HOLTHE et al., 2002). A etiologia da DRC nesta população é difícil de ser estabelecida, embora alguns fatores de risco sejam conhecidos, entre eles, além da LRA, nefrotoxicidade, especialmente aos inibidores de calcineurina, hipertensão arterial e nefropatia por radiação (SAWINSKI, 2014). Menon *et al.* demonstraram 10% de incidência de DRC após 1 ano do TCTH, em pacientes (n=100) com LRA secundária ao uso de medicações nefrotóxicas (MENON et al., 2014).

Apesar da evidência de DRC em sobreviventes de TCTH, há poucos relatos de estágio 5 da doença nesta faixa etária. Pacientes com AF podem evoluir para DRC5, especialmente em decorrência de malformações graves no aparelho urinário e há relatos de casos com necessidade de realização de transplante renal, seja antes ou depois do TCTH (VINCENT et al., 2016).

A compreensão dos fatores de risco envolvidos com a LRA é importante para motivar condutas clínicas que reduzam sua incidência, desta forma reduzindo a morbidade e mortalidade na fase aguda e preservando a função renal a longo prazo (figura 3).

FIGURA 3 – ACOMETIMENTO RENAL APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AO LONGO DO TEMPO E FATORES DE RISCO



NOTA: Linha do tempo ilustrando acometimento renal após transplante de células tronco hematopoiéticas e seus fatores de risco. A lesão renal aguda pode ocorrer precocemente, antes da pega do enxerto e, em 70% dos casos, até o centésimo dia, podendo ser um fator de risco para o desenvolvimento de doença renal crônica. Alguns pacientes podem evoluir para doença renal crônica estágio final. Síndrome nefrótica pode ser uma manifestação de lesão renal aguda, bem como de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). A presença de albuminúria, assim como a progressão para proteinúria são indicativos de mau prognóstico. TCTH: Transplante de células tronco hematopoiéticas, DOS: Doença obstrutiva sinusoidal, CSA: ciclosporina, MTX: Metotrexate, MMF: micofenolato de mofetila.

FONTE: Adaptado de Hingorani (2018) e Ando (2018).

### **3 MATERIAL E METODOLOGIA**

#### **3.1 TIPO DE ESTUDO**

Trata-se de uma coorte histórica, estudo observacional, analítico, longitudinal, com coleta retrospectiva de dados.

#### **3.2 LOCAL DO ESTUDO**

O estudo foi conduzido no programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente e no serviço de Transplante de Medula Óssea, ambos da Universidade Federal do Paraná. O período de estudo foi de novembro de 2018 a agosto de 2020. A coleta de dados foi realizada no período de julho de 2018 a novembro de 2019.

#### **3.3 POPULAÇÃO FONTE**

A AF é uma doença rara, que acomete 1 a cada 360.000 nascidos vivos. O serviço de Transplante de Medula Óssea do CHC-UFPR tem uma das maiores experiências do mundo no tratamento desta patologia e recebe pacientes de todas as regiões do país. O primeiro transplante foi realizado em 1983 e desde então mais de 350 transplantes em pacientes com este diagnóstico foram realizados nesta instituição, com uma média anual de 13 procedimentos. Dada a natureza retrospectiva do estudo, a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensada.

### 3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- ✓ Pacientes de todas as idades com diagnóstico confirmado de AF submetidos ao primeiro TCTH no CHC-UFPR durante o período de janeiro de 2009 a dezembro de 2017.
- ✓ Utilização de medula óssea como fonte de células.
- ✓ Acompanhamento mínimo de 100 dias.

### 3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- ✗ Prontuários incompletos, ou pacientes cujos prontuários não fossem encontrados;
- ✗ Utilização de outra fonte de células tronco, como sangue de cordão, que não a medula óssea;
- ✗ Transplante prévio em outro serviço;
- ✗ Necessidade de segundo transplante antes de completar 100 dias do primeiro procedimento.
- ✗ Óbito antes de completar 100 dias de transplante.

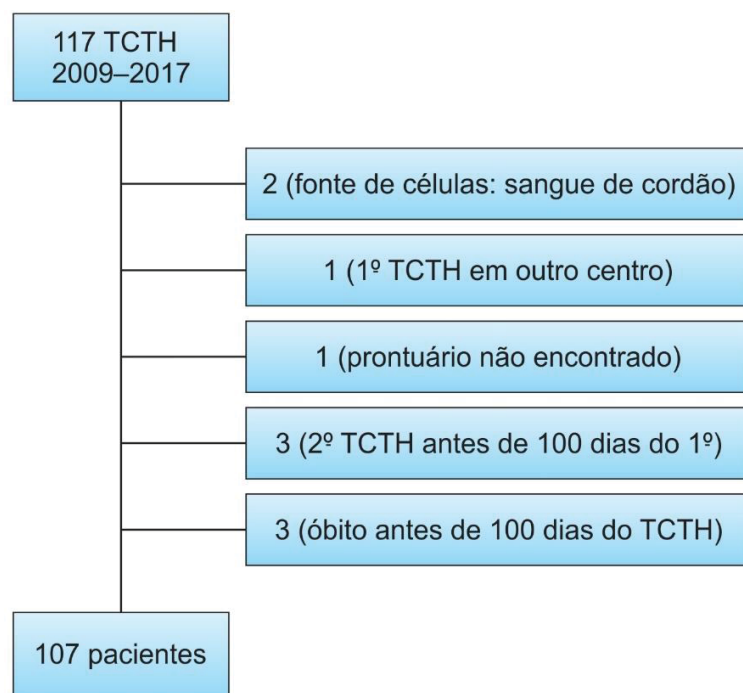
### 3.6 POPULAÇÃO DE ESTUDO

No período de janeiro de 2009 a dezembro de 2017, 117 pacientes com AF realizaram TCTH no CHC-UFPR. Destes, 12 pacientes foram excluídos, em razão dos seguintes critérios: sangue de cordão como fonte de células tronco (N=2); primeiro transplante em outro centro (N=1); segundo TCTH realizado antes de completar 100 dias (3, 49 e 66 dias) do primeiro (N=3); óbito antes dos 100 dias (N=3); prontuário não localizado (N=1). Quando o paciente realizou mais de um transplante no período do estudo (N=9), apenas o primeiro transplante foi considerado na análise dos dados. Assim, a amostra do estudo foi de 107 pacientes (fluxograma 1).

### 3.7 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM

Todos os sujeitos elegíveis para a pesquisa foram estudados. Não foi retirada nenhuma amostra ou aplicada nenhuma técnica de amostragem.

FLUXOGRAMA 1 – SELEÇÃO DE PACIENTES PARA O ESTUDO



### 3.8 VARIÁVEIS DO ESTUDO

As seguintes variáveis foram coletadas a partir dos prontuários dos pacientes:

- Características clínicas e demográficas: sexo, idade, peso, estatura, índice de massa corporal, data do transplante, tipo de doador (aparentado, não aparentado).
- Esquema de condicionamento: CFA, FLU, ICT, ATG.

- Uso de medicação nefrotóxica: CSA, metotrexate (MTX), ganciclovir, aciclovir, foscarnet, inibidores da enzima conversora de angiotensina, amicacina, vancomicina, anfotericina B, polimixina B, piperacilina tazobactam.
- Comorbidades prévias ao transplante: alteração da função renal, HAS.
- Complicações pós TCTH: infecção, DOS, DECH aguda, cistite hemorrágica, LRA, HAS.
- Parâmetros laboratoriais: dosagem sérica de creatinina, nível sérico de CSA.
- Exames de imagem: ultrassonografia de abdome total ou de aparelho urinário.
- Desfechos duros: óbito e necessidade de terapia de substituição renal.

### 3.9 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

A pesquisa foi realizada através da revisão dos prontuários. As dosagens de creatinina, nível sérico de CSA foram coletados a partir de planilhas com dados do laboratório clínico da instituição, fornecidas pelo setor de tecnologia da informação. Os dados foram compilados em planilhas Excel e posteriormente analisados estatisticamente.

#### 3.9.1 Procedimentos do transplante

Todos os pacientes receberam regimes de condicionamento com intensidade reduzida, de acordo com o tipo de doador. Em transplantes realizados com doadores aparentados compatíveis utilizou-se CFA com ou sem ATG (BONFIM, 2019; BONFIM et al., 2007). Para transplantes com doadores não aparentados compatíveis o regime de condicionamento mais utilizado foi a associação de CFA, FLU e ATG (BONFIM, 2015). CSA e MTX foram o esquema de profilaxia mais comum para DECH. Nos transplantes

haploidênticos o regime de condicionamento consistiu em FLU e irradiação corporal total (ICT), com ou sem ATG, seguida de dose reduzida de CFA pós transplante, micofenolato de mofetila (MMF) e CSA (BONFIM et al., 2017). Todos os pacientes receberam profilaxia antibacteriana, antifúngica e antiviral. Todos os pacientes receberam hiper-hidratação de 3000ml/m<sup>2</sup> de superfície corporal e MESNA na dose de 160% da dose de CFA, para prevenção de cistite hemorrágica. Reativação de CMV foi diagnosticada por antigenemia sérica e, quando positiva, foi tratada preemptivamente com ganciclovir.

### 3.9.2 Definições

As alterações anatômicas dos pacientes foram divididas em limitadas ou extensas, de acordo com o número de sítios anatômicos envolvidos. Foram considerados 6 sítios: cabeça, incluindo face, olhos, ouvidos e pescoço, membros; rins e trato urinário; trato gastrointestinal; trato geniturinário e aparelho cardiovascular. Quando mais de três sítios estavam acometidos, as lesões foram consideradas extensas, bem como quando houve envolvimento do aparelho urinário, trato gastrointestinal ou cardiovascular (GUARDIOLA et al., 2000).

Para definição de pega neutrofílica foi considerado o primeiro de três dias consecutivos com uma contagem absoluta de neutrófilos superior a 500/mm<sup>3</sup>. Pega plaquetária foi definida como o sétimo dia com contagem absoluta de plaquetas superior a 20.000/mm<sup>3</sup>, sem necessidade de transfusão. Falha primária do enxerto foi descrita como ausência de pega neutrofílica após 28 dias e falha secundária como perda completa do quimerismo do doador após pega inicial do enxerto (OZDEMIR; CIVRIZ BOZDAĞ, 2018).

O diagnóstico de DECH aguda foi baseado em critérios clínicos e laboratoriais, bem como no tempo para o seu início. Sua gravidade foi graduada de I a IV de acordo com Glucksberg e com os critérios do "National Institute of Health" (GLUCKSBERG et al., 1974; HARRIS et al., 2016).

A CSA foi dosada por imunoenensaio enzimático homogêneo. A dose foi ajustada para manter níveis entre 150 e 400 ng/ml. Foram registrados semanalmente os níveis séricos de ciclosporina e de albumina nos primeiros 100 dias.

O índice de massa corporal (IMC) foi classificado nos pacientes pediátricos utilizando-se a medida do z-score (“WORLD HEALTH ORGANIZATION- WHO”, [s.d.]). Para fins de análise estatística do IMC, a população do estudo foi dividida em 3 grupos. O primeiro incluiu as categorias magreza acentuada e magreza, da classificação pediátrica e baixo peso, da classificação de adultos. No segundo grupo ficaram os pacientes eutróficos e no terceiro aqueles com sobrepeso e obesidade.

Como a definição de sepse depende da avaliação clínica associada ao quadro laboratorial, não foi possível caracterizar este diagnóstico, retrospectivamente. Foi considerada presença de infecção quando houve diagnóstico comprovado por cultura ou exame radiológico e não apenas pelo uso de antimicrobianos.

### 3.9.3 Fatores de risco

Foram coletados dados referentes a infecções, DECH aguda, DOS, cistite hemorrágica, reativação de CMV, bem como uso de medicações nefrotóxicas durante os primeiros 100 dias pós transplante, desenvolvimento de HAS.

### 3.9.4 Função renal

A creatinina foi dosada pelo mesmo método durante todo o período do estudo, (cinético colorimétrico por picrato alcalino - reação de Jaffé, rastreável pelo IDMS), com valores de referência dependentes da idade (quadro 5). Foram consideradas como basais as dosagens de creatinina realizadas durante a internação hospitalar, antes do

início do condicionamento. Foram registrados valores de creatinina semanalmente até o centésimo dia, e após, aos 6 meses, 1 ano e 2 anos de transplante.

QUADRO 5 – VALORES DE REFERÊNCIA DE CREATININA

IDADE (anos)	CREATININA (mg/dl)
0 – 4	0,10 a 0,15
>4 – 7	0,10 a 0,70
>7 – 10	0,30 a 0,70
>10 – 14	0,40 a 1,00
>14 – 16	0,50 a 1,20
>16 -18 masculino	0,80 a 1,50
>16 – 18 feminino	0,70 a 1,20
>18 masculino	0,66 a 1,25
>18 feminino	0,52 a 1,04

FONTE: Colantonio et al. (2012).

Lesão renal aguda foi definida, de acordo com a classificação do KDIGO (KDIGO, 2012) levando em consideração apenas os valores de creatinina (Quadro1). Pela natureza retrospectiva da pesquisa e considerando fatores confundidores envolvidos na contabilização do débito urinário, como estado de hidratação, medicações em uso e balanço hídrico, optou-se por não utilizar a diurese na definição da LRA. Pelas mesmas razões não foi avaliada a sobrecarga hídrica.

A TFG foi estimada pela Fórmula de Schwartz para pacientes de até 18 anos [TFGe ml/min/1,73m<sup>2</sup>= (estatura em cm \* K=0,413) / creatinina sérica em mg/dl, sendo K uma constante de proporcionalidade). Quando a idade do paciente foi maior de 18 anos, a TFG foi estimada utilizando a fórmula de CKD-EPI (LEVEY et al., 2009).

Doença renal crônica foi definida como TFG inferior a 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> por um período superior a 3 meses (KDIGO, 2013).

### 3.9.5 Hipertensão arterial

Dada a natureza retrospectiva da pesquisa não foi possível identificar a metodologia da medida da PA. Os valores encontrados foram classificados de acordo com as referências de diretrizes internacionais (FALKNER; DANIELS, 2004). Foi considerada HAS quando o paciente apresentou valores pressóricos acima do percentil 95 para idade, sexo e estatura ou quando estava em uso de medicação anti-hipertensiva. A presença de HAS foi avaliada durante os primeiros 100 dias do TCTH, bem como após 6 meses, 1 ano e 2 anos.

### 3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos no estudo foram descritos por média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo (variáveis quantitativas), baseados na sua distribuição. Variáveis categóricas foram descritas por frequência e percentual. Para a determinação de um ponto de corte para idade no transplante, considerando-se a ocorrência de LRA em 100 dias, foi ajustada uma curva ROC. Para a análise de fatores associados à ocorrência de LRA em 100 dias foi usado o teste exato de Fisher ou foram ajustados modelos de Regressão Logística Univariada. A decisão sobre a significância de cada variável foi tomada com base no teste de Wald. A medida de associação estimada foi a odds ratio (OR) para a qual foram apresentados intervalos de confiança de 95%. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA.

**4 ARTIGO: ACUTE KIDNEY INJURY AND HYPERTENSION FOLLOWING  
HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION IN FANCONI ANEMIA PATIENTS**

**Title****ACUTE KIDNEY INJURY AND HYPERTENSION FOLLOWING HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION IN FANCONI ANEMIA PATIENTS**

**Authors:** Mariana Faucz Munhoz da Cunha<sup>1,2</sup>, Fellype Carvalho Barreto<sup>3</sup>, Samantha Nichele<sup>4</sup>, Joanna Trennepohl<sup>4</sup>, Lisandro Ribeiro<sup>4</sup>, Gisele Loth<sup>4,5</sup>, Adriana Koliski<sup>4</sup>, Tyane de Almeida Pinto Jardim<sup>6</sup>, Adriana Mello<sup>4,5</sup>, Ricardo Pasquini<sup>4</sup>, Lucimary de Castro Sylvestre<sup>2,7</sup>, Carmem Bonfim<sup>4,5</sup>

**Affiliations**

<sup>1</sup> Pediatric Nephrology, Federal University of Paraná, Curitiba, PR, Brazil

<sup>2</sup> Pediatric Nephrology, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brazil

<sup>3</sup> Department of Internal Medicine, Service of Nephrology, Federal University of Paraná, Curitiba, PR, Brazil

<sup>4</sup> Bone Marrow Transplantation Unit, Federal University of Paraná, Curitiba, PR, Brazil

<sup>5</sup> Bone Marrow Transplantation Unit, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brazil

<sup>6</sup> Postgraduate Program in Internal Medicine and Health Science, Federal University of Parana, Curitiba, PR Brazil

<sup>7</sup> Center for Health and Biological Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brazil

**Corresponding Author**

Mariana Faucz Munhoz da Cunha, MD

Corresponding address:

mamcunha@hotmail.com

Pediatric Nephrology Service, Pediatric Unit, Complexo Hospital de Clínicas, UFPR

Rua General Carneiro, 181

Curitiba – PR- ZIP CODE 80060-900

Tel. + 55 41 3360-1800

## Abstract

**Background:** Fanconi anemia (FA) is a rare disease characterized by progressive bone marrow failure, cancer predisposition, and multiple systemic malformations, including congenital abnormalities of the kidney and urinary tract (CAKUT). Hematopoietic cell transplantation (HCT), the only potentially curative treatment for the hematological complications of FA, may precipitate acute kidney injury (AKI) and hypertension.

**Methods:** We retrospectively investigated 107 FA patients who underwent HCT between 2009 and 2017. We obtained data regarding the incidence of AKI and hypertension and associated risk factors within the first 100 days after HCT and during 2-year follow-up.

**Results:** The incidence rate of AKI (mainly early-stage disease) was 18.7%. The main risk factors for AKI included older age, infection, and polypharmacy ( $\geq 5$  nephrotoxic medications [odds ratio [OR] 3.53,  $p=0.015$ ], particularly angiotensin-converting enzyme inhibitor use [OR 3.03,  $p=0.029$ ]). Patients aged  $>11$  years at transplantation showed a higher risk of AKI (OR 3.53). Within the first 100 days after HCT, hypertension was observed in 72% of the patients and was associated with cyclosporine therapy. Most (62.3%) patients showed stage 2 disease. CAKUT was observed in 33.7% of the patients and was associated with both hypertension (86%) and diminished kidney function but not with AKI.

**Conclusions:** AKI and hypertension commonly complicate HCT; however, these complications were mild and temporary in this study. HCT performed at an early age, avoidance of nephrotoxic medications, and regular renal function and blood pressure monitoring, particularly in patients with CAKUT, may be important strategies for effective management of FA patients.

**Keywords:** Fanconi Anemia, Hematopoietic Cell Transplantation, Acute Kidney Injury, Hypertension, CAKUT

## INTRODUCTION

Fanconi anemia (FA) is a rare genetic disease secondary to a defect in one of the 22 identified genes implicated in DNA repair and genome integrity [1]. It is the most common cause of inherited bone marrow failure (BMF) and is also characterized by cancer predisposition and multisystem malformations. Congenital abnormalities of the kidney and urinary tract (CAKUT) occur in approximately 30% of patients; however, the effects of CAKUT on long-term survival and kidney function remain unclear [2, 3]. Hematopoietic cell transplantation (HCT) is the only potentially curative treatment for FA-induced hematological complications. These patients are at a high risk of chemotherapy induced toxicity secondary to DNA repair defects; therefore, reduced-intensity conditioning (RIC) regimens have been used in this patient population since the 1980s. This approach is associated with improved outcomes and lower transplantation-induced mortality [4–7].

The early post-HCT phase is associated with multiorgan dysfunction, high susceptibility to infections during the neutropenic period, acute graft versus host disease (aGVHD), and hepatic sinusoidal obstructive syndrome (SOS), all of which promote inflammation, fluid overload or nephrotoxicity that eventually result in acute kidney injury (AKI). AKI is associated with high morbidity and mortality rates, particularly in patients who require kidney replacement therapy (KRT) and may predispose patients to chronic kidney disease (CKD) in later life [8].

Albuminuria, a known marker of systemic and renal endothelial dysfunction and inflammation, also serves as a marker for a high risk of CKD and unfavorable post-HCT outcomes [9]. A previous study observed albuminuria in 94% of 146 patients within 100 days of HCT, which indicates the high prevalence rate in this patient population [10]. Hypertension, another common complication after HCT (incidence rate 12%–73%), is specifically associated with cyclosporine (CsA) therapy [11–14].

Although the importance of post-HCT evaluation of kidney function is well established in adults, few reports have described these data in children, particularly in those with FA. It is reasonable to hypothesize that CAKUT, together with longer post-HCT

survival in FA patients, may predispose these patients to short- and long-term kidney complications.

Therefore, we investigated the incidence rate and risk factors associated with post-HCT AKI and hypertension in a cohort of FA patients, within 100 days of transplantation and over 2-year follow-up. Furthermore, we investigated the association between CAKUT and both renal function and hypertension.

## **MATERIALS AND METHODS**

In this retrospective study, we investigated a cohort of FA patients who underwent HCT at the Federal University of Paraná between January 2009 and December 2017. Clinical and laboratory data were obtained from patients' medical records. The extent of malformative syndrome was determined as described elsewhere [15]. CAKUT was evaluated using urinary tract ultrasonography. Hypertension was defined as blood pressure readings  $\geq$  the 95<sup>th</sup> percentile for sex, age, and height [16] or when the patient was on antihypertensive medication. The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas of the Federal University of Paraná (n= 91364418.0.0000.0096).

### **Transplant Procedures**

All patients received RIC regimens based on the donor type. The conditioning regimen used for matched sibling transplantation was cyclophosphamide (CY) with or without rabbit anti-thymocyte globulin (r-ATG) [17, 18]. A combination of CY, fludarabine (FLU), and r-ATG was the most common regimen used for matched unrelated donor transplantation [19]. CsA and methotrexate were the most common agents for GVHD prophylaxis. The preparative regimen used for haploidentical transplantation consisted of FLU and total body irradiation with or without r-ATG, followed by a reduced dose of post-transplantation CY, mycophenolate mofetil, and CsA [20].

Acute GVHD was graded based on the National Institutes of Health Glucksberg criteria [21]. Neutrophil engraftment (NE) was defined as an absolute neutrophil count

$>0.5 \times 10^9/L$  on the day corresponding to the first of three consecutive days. Platelet engraftment was defined as the 7<sup>th</sup> day with an unsupported platelet count  $>20 \times 10^9/L$ . Primary graft failure (GF) was described as absence of NE even after 28 days, and secondary GF was described as complete loss of donor chimerism after initial engraftment [22]. All patients received antibacterial, antifungal, and antiviral prophylaxis based on the institutional protocol.

### **Kidney Function**

Serum creatinine was measured using the Jaffe assay (isotope dilution mass spectrometry traceable method), and weekly readings were recorded for 100 days post-transplantation, at 6 months, 1 year, and 2 years. The creatinine-based Schwartz and CKD-Epidemiology Collaboration equations were used to measure the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in children and adults, respectively, at baseline and at each study time point [23, 24]. AKI was defined based solely on serum creatinine levels, using the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria. CKD was defined as persistent kidney injury indicated by eGFR  $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  for at least 3 months [25].

### **Risk Factors**

Details regarding clinical conditions such as infections, aGVHD, hemorrhagic cystitis (HC), mucositis, cytomegalovirus (CMV) reactivation, and nephrotoxic medication use (CsA, acyclovir, ganciclovir, foscarnet, vancomycin, amikacin, piperacillin-tazobactam, angiotensin-converting enzyme inhibitors [ACEI], and amphotericin B) were recorded during the first 100 days post-transplantation. Serum CsA levels were measured on a weekly basis, and the dose was adjusted to maintain trough levels at 150–400 ng/mL.

### **Statistical Analysis**

Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation, median (minimum–maximum [range]), or percentages. The Fisher's exact test or univariate analysis was used to

determine variables that were significantly associated with AKI and hypertension. The Wald test was used to confirm the significance of each explanatory variable used in this model. The OR with a 95% confidence interval was used as a measure of association. A p value <0.05 was considered statistically significant. All data were analyzed using the Stata/SE software, version 14.1 (StataCorp LP, USA).

## **RESULTS**

### **Patient Characteristics**

This study included 107 patients (only 10 adults); clinical and demographic characteristics are presented in Table 1.

Ultrasonographic kidney abnormalities were detected in 35 (33.7%) patients, including horseshoe (12), absent (7), pelvic (13), hypoplastic (1), multicystic dysplastic (1), and cystic kidneys (1). We observed aGVHD in 23 (21.5%) patients (severe disease [grade III/IV] in 12 [52.2%] patients). However, aGVHD was diagnosed prior to AKI in only 2 patients. Moderate hepatic SOS was diagnosed in only one patient who did not develop AKI.

Ninety-one (85%) patients showed CMV seropositivity prior to transplantation and 52 (48%) showed CMV reactivation 35 (7–97) days after HCT. All patients were treated with ganciclovir. HC occurred in 23 (21.5%) patients in whom we detected the BK virus (N=20) and adenovirus (N=3). The median time for HC onset was 33 days (8–67); no statistically significant difference was observed between related and unrelated donors.

All patients presented with febrile neutropenic episodes; however, the infectious agent was detected in only 70 (65.4%) patients (bacteria [26.2%], viruses [55.1%], and fungi [13.1%]).

Table 1 – Clinical and Demographic data of the study population (N=107)

<b>Age at HCT (years)</b>	11.4 ± 5.8
<b>Adults (≥ 18 years)</b>	10 (9.3%)
<b>Age ≥11 years</b>	43 (40.2%)
<b>Male Sex</b>	58 (54.2%)
<b>Extensive Malformative syndrome*</b>	42 (39.2%)
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	16.9 ± 3.4
<b>Basal creatinine (mg/dL)</b>	0.6±0.09
<b>Basal eGFR** (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	90.1±16.8
<b>Presence of CAKUT</b>	35 (32.7%)
<b>Type of donor</b>	
<b>Matched related</b>	37(34.6%)
<b>Alternative</b>	
<b>Haploidentical</b>	27 (25.2%)
<b>Matched Unrelated</b>	24 (22.4%)
<b>Mismatched Unrelated</b>	19 (17.8%)
<b>Conditioning regimen</b>	
<b>CY ± TBI ± r-ATG</b>	35 (32.7%)
<b>FLU ± TBI ± r-ATG</b>	32 (29.9%)
<b>CY ± FLU ± TBI ± r-ATG</b>	40 (37.4%)
<b>GVHD prophylaxis</b>	
<b>CsA + MTX</b>	71 (66.4%)
<b>PTCY + CsA + MMF</b>	32 (29.9%)
<b>CsA+ MMF</b>	4 (3.7%)
<b>Engraftment</b>	103 (96.3%)
<b>Time to neutrophil engraftment (days) (N=106)</b>	17 (9-38)
<b>Time to platelet recovery (days) (N=103)</b>	18 (8-391)
<b>Graft failure</b>	4 (3.7%)
<b>Primary rejection</b>	1 (0.9%)
<b>Secondary rejection</b>	3 (2.8%)

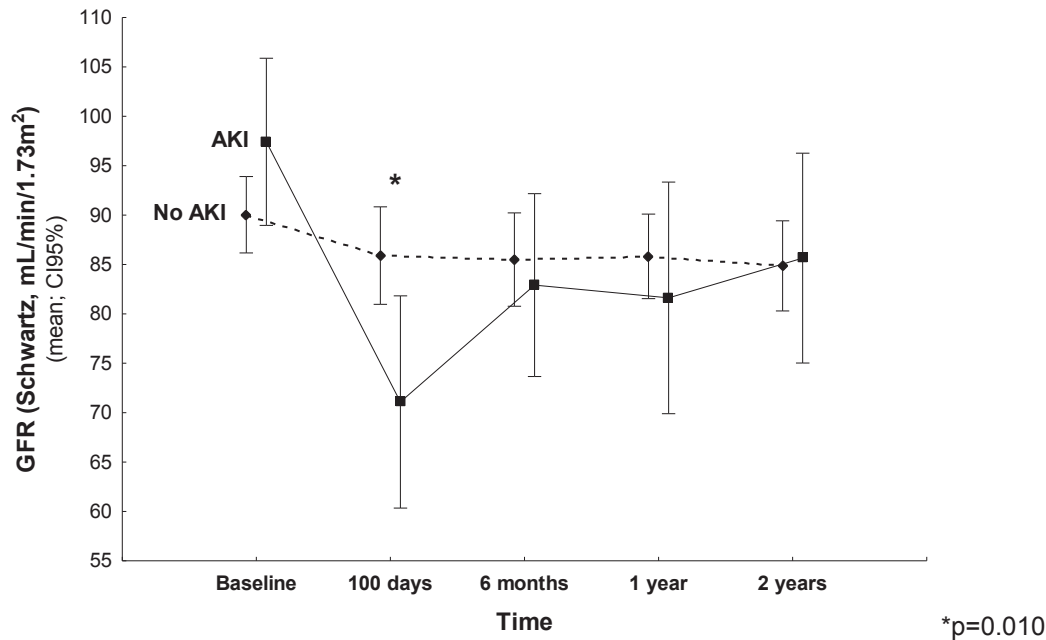
Data expressed as mean ± SD, median (min - max) or by frequency (percentage). HCT: hematopoietic cell transplantation, BMI- body mass index, \*The extensive malformative syndrome were considered if at least 3 anatomic sites were involved, one of them being a deep organ (kidneys, gastrointestinal, or urogenital tract, cardiovascular system) [15], \*\* eGFR: Schwartz formula based Estimated Glomerular Filtration rate [23, 24], CAKUT: congenital abnormalities of kidney and urinary tract, CY: Cyclophosphamide, PTCY: Post transplant cyclophosphamide, TBI: total body irradiation, FLU: fludarabine; r-ATG: rabbit anti-thymocyte globulin GVHD: graft versus host disease, MTX: methotrexate, CsA: cyclosporine, MMF: mycophenolate mofetil.

We observed that 82 (76.6%) patients used  $\geq 5$  antibiotics, and 43 (40.2%) patients used  $\geq 5$  nephrotoxic medications. The most common were acyclovir and CsA, administered to all patients, followed by vancomycin (58.9%), ganciclovir (49.5%), ACEIs (33.6%), piperacillin-tazobactam (10.3%), and amphotericin B (9.3%). Nine (8.4%) patients died within 2 years post-transplantation, of chronic GVHD (N=4), fungal infection (N=2), cancer (N=2), and sepsis (N=1).

### **Acute Kidney Injury: Incidence, Risk Factors and Evolution in the First 2 Years Post Hematopoietic Cell Transplantation**

AKI occurred in 20 (18.7%) patients within the first 100 days post-transplantation. The median time interval between HCT and AKI was 34 (11–90) days. Based on the maximum serum creatinine levels recorded within the first 100 days after HCT, 11 (55%), 7 (35%), and 2 (10%) patients were categorized as AKI stages I, II, and III, respectively (based on KDIGO criteria). No patient required KRT. The median duration of AKI was 15.5 (9–60) days, and 10 (50%) patients developed AKI that persisted for  $>14$  days. Patients with AKI were significantly older and had a higher body mass index than those without AKI. No significant difference was observed in baseline eGFR between patients with and without AKI ( $90 \pm 18.2$  vs.  $97.4 \pm 18.1$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $p=0.104$ ); however, the eGFR recorded 100 days post-transplantation was significantly lower in patients with AKI ( $71.1 \pm 23$  vs.  $84.9 \pm 22.8$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $p=0.010$ ). However, beginning at the 6<sup>th</sup> month post-transplantation, the eGFR did not significantly differ between patients with and without AKI or in comparison to baseline eGFR (Figure 1). The eGFR was 60–90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in 53 (49.5%), 55 (51.4%), 50 (50.5%), 50 (51%), and 46 (59.7%) patients before HCT, at 100 days, 6 months, 1 year, and 2 years, respectively, without a statistically significant difference between the AKI and non-AKI groups.

Figure 1 – Estimated glomerular filtration rate (eGFR) in patients with or without acute kidney injury (AKI)



Infection, regardless of the causative agent, was associated with AKI ( $p < 0.001$ ). However, we observed no association between AKI and sex, extent of malformative syndromes, CAKUT, donor type, GVHD prophylaxis, the conditioning regimen, hypertension, aGVHD, or HC. Table 2 shows the risk factors. Although 90.7% of patients showed a CsA level higher than the nephrotoxic threshold on at least one occasion, CsA was not associated with an increased risk of AKI.

### **Hypertension: Incidence, Risk Factors and Evolution in the First 2 Years Post-Hematopoietic Cell Transplantation**

Hypertension occurred in 4 patients before HCT and in 77 (72%) patients within the first 100 days after HCT, and most (62.3%) patients showed hypertension stage 2.

Table 2 – Risk factors associated with Acute Kidney injury in Fanconi Anemia patients after Hematopoietic Cell Transplantation

	No AKI	AKI	OR	P*
<b>Age at HCT (years)</b>	10.7 ± 5.2	14.2± 7.3	1.09 (1.01-1.18)	0.025
<b>Adults (≥ 18 years)</b>	6 (6.9%)	4 (20.0%)	3.37 (0.85-13.3)	0.083
<b>Age ≥ 11</b>	41 (47.1%)	13 (65.0%)	3.53 (1.27-9.78)	0.015
<b>Male Sex</b>	47 (54.0%)	11 (55.0%)	0.96 (0.36-2.55)	0.937
<b>BMI</b>	16.6±3.1	18.6±3.9	1.19 (1.03-1.37)	0.020
<b>Severe mucositis</b>	68 (78.2%)	16 (80.0%)	1.12 (0.33-3.74)	0.857
<b>Hemorrhagic cystitis</b>	19 (21.8%)	4 (20.0%)	0.89 (0.27-2.99)	0.857
<b>≥ 5 nephrotoxic medications</b>	30 (34.5%)	13 (65.0%)	3.53 (1.27-9.78)	0.015
<b>Amphotericin B</b>	6 (6.9%)	4 (20.0%)	3.37 (0.85-13.3)	0.083
<b>ACE inhibitors</b>	25 (28.7%)	11 (55.0%)	3.03 (1.12- 8.21)	0.029
<b>Vancomycin</b>	50 (57.5%)	13 (65.0%)	1.37 (0.50-3.78)	0.538
<b>Kidney abnormalities</b>	29 (34.5%)	6 (30.0%)	0.81 (0.28-2.34)	0.701
<b>Post HCT hypertension</b>	61 (70.1%)	16 (80.0%)	1.70 (0.52-5.59)	0.379

\*Logistic regression model and Wald's test, p<0.05. AKI: acute kidney injury, BMI: body mass index, ACE: angiotensin converting enzyme, HCT: hematopoietic cell transplantation

Hypertension occurred in 31 (88.6%) patients with CAKUT (OR 4.44 [1.39–13.9], p=0.012). The mean interval until administration of antihypertensive medication was 4.1±10.8 days after HCT; and medication administration was later in patients who underwent haploidentical HCT (10.2±11.5 vs. 1.5±6.2 days, p=0.011). Notably, 34 (44.7%) patients required >1 antihypertensive medication; amlodipine (87%) and captopril (51.9%) were the most common drugs administered. Among patients who developed hypertension, 72 (93.5%) remained hypertensive on the 100<sup>th</sup> day post-transplantation. The prevalence of hypertension progressively decreased over time, and it was observed in only 11.9% of patients 2 years after HCT. CsA withdrawal was significantly associated with hypertension remission at 1 and 2 years after HCT (Table 3).

Table 3 – Hypertension and cyclosporine use

HCT time	No Hypertension		Hypertension		p* value
	N	Time of CsA (days)	N	Time of CsA (days)	
<b>6 months</b>	22	267.5 (124 - 543) **	51	317 (71 - 1602)	0,129
<b>1 year</b>	56	276 (124 - 1133)	18	426 (71 - 1602)	0,001
<b>2 years</b>	57	281 (124 - 1133)	8	441.5 (71 - 1602)	0.028

\*Mann-Whitney test,  $p < 0.05$ . \*\*Median (min-max). Time of CsA= time since transplantation until cyclosporine suspension. HCT

### Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract and Kidney Function

Three patients had stage 3 CKD before they underwent HCT; all patients presented with extensive malformations, including CAKUT. None of them developed AKI. Interestingly, eGFR was significantly lower in patients with CAKUT than in those without CAKUT at all time points in this study (Table 4).

Table 4 – Estimated glomerular filtration rate in patients with or without CAKUT

	N	Patients without CAKUT eGFR**	N	Patients with CAKUT eGFR**	p value*
<b>Before HCT</b>	69	95 ± 17.9 (62 – 151.8)	35	83.2 ± 16.3 (46 – 118.9)	0.002
<b>100 days</b>	66	87.7 ± 23.3 (48.4 – 148.5)	35	73.4 ± 21.7 (35.8 – 118.9)	0.004
<b>6 months</b>	63	89.8 ± 19.1 (53.4 - 133)	30	73.9 ± 19.8 (39.1 – 120.8)	<0.001
<b>1 year</b>	62	89.4 ± 19.2 (38.8 - 128)	30	74.7 ± 17.3 (30.1 – 98.4)	0.001
<b>2 years</b>	47	90 ± 16.9 (58.6 - 144)	23	75.2 ± 15.9 (31.2 – 112.7)	0.001

Data expressed as mean ± SD. \*Student T test for independent samples,  $p < 0.05$ .

HCT: hematopoietic cell transplantation, \*\*eGFR - Schwartz formula based Estimated Glomerular Filtration rate Schwartz et al. (2009).

## DISCUSSION

In this study, we investigated a large number of FA patients at a single center with wide experience in the management of this rare disease. We have performed transplantation in more than 350 FA patients at our center over the last 30 years. We have

confirmed long-term survival and late complication rates in these cases over the years; however, to date, we have not investigated the development of kidney abnormalities and AKI [5]. We observed an AKI incidence rate of 18.7% (mainly mild disease) associated with infection and nephrotoxic medication use. Renal function recovered from the 6<sup>th</sup> month after HCT and remained stable over 2-year follow-up. Furthermore, the high incidence rate of hypertension (72%), which was higher in patients with CAKUT, declined in most patients after CsA withdrawal. CAKUT (observed in 33% of the patients) was associated with lower eGFR.

Post-HCT AKI is multifactorial in origin and is associated with poor outcomes, particularly in patients who require dialysis. Limited and inconsistent data are available regarding the incidence rates of AKI in children who undergo HCT. Depending on the definition of AKI, these rates vary between 11% and 84% [8, 26–28]. Moreover, data describing AKI in FA patients are limited to small-scale studies. The incidence of AKI in our study (18.7%) was similar to that reported by a previous report (14%) [3]. A recent study that included 1057 children who underwent HCT necessitated by several hematological conditions, reported a higher incidence of AKI (52.5%) within the first 100 days; 22% of patients were categorized as AKI stage I (KDIGO criteria) [28]. The low incidence rates and mild severity of AKI (usually AKI stage I, per the KDIGO guidelines), may be, at least partially attributable to the administration of RIC regimens in FA patients. Patients aged >11 years who underwent HCT showed a 3.5-fold higher risk of AKI, which concurs with the findings of a previous study [28]. Additionally, studies have reported that transplantation outcomes were better in FA patients who underwent HCT before 10 years of age than in patients transplanted during adulthood, which emphasizes the benefits of early transplantation [5, 29, 30].

HCT-induced complications, including infections, immunological insults, hemodynamic instability, and nephrotoxic medication use may predispose patients to AKI [31]. We observed that infection (regardless of the causative agent) was associated with a high risk of AKI, which concurs with the results of previous studies [32–35]. Similar to previous reports, we observed that the concomitant use of >5 nephrotoxic medications (particularly ACEIs) was associated with a 3.5-fold higher risk of AKI [36]. Amphotericin is implicated as a strong risk factor for AKI [27, 37]. In this study, although amphotericin B

administration was associated with AKI, this result was not statistically significant, which could perhaps be attributed to the small number of patients who received this drug. Benoit et al. introduced an antimicrobial algorithm based on the use of cefepime to reduce the risk of HCT-induced nephrotoxicity. This model reduced the number of days of administration of vancomycin, piperacillin, and gentamicin and consequently reduced the exposure to nephrotoxic medications and nephrotoxin-induced AKI by 33% and 74%, respectively [31]. Therefore, the judicious administration of nephrotoxic drugs by avoiding concomitant exposure to nephrotoxic agents, particularly vancomycin and piperacillin combinations, amphotericin B, and ACEIs could be beneficial to reduce the risk of AKI.

Post-HCT complications, such as GVHD and hepatic SOS, are commonly implicated as risk factors for AKI [8, 28, 38]. The single patient who developed hepatic SOS in our study did not show AKI. Although 23 patients developed GVHD, only 2 patients developed this complication prior to AKI; preventing any statistical analysis.

In our study, the incidence of hypertension (72%) within 100 days after HCT was higher than that previously described. Kwon et al. reported that 38% of the 157 children who underwent HCT for hematological diseases developed early post-HCT hypertension; of these 40% of the patients had aplastic anemia [12]. Kist-van Holthe et al. observed hypertension in 11% of 66 children who underwent HCT, and the incidence of post-HCT hypertension was 91.7% in a study that enrolled patients with thalassemia major [13, 33]. In contrast, Satyanarayana et al. did not observe high blood pressure in 30 FA patients, 24 of whom underwent HCT, which may be attributed to the limited sample size [3]. However, this study did not describe details regarding blood pressure measurement, transplantation procedures, or risk factors for hypertension. Furthermore, as reported by other studies, CsA therapy appears to be associated with hypertension [39, 40]. We observed an association between the time of onset of hypertension and the initiation of CsA therapy (which was later in the haploidentical group), as well as between the resolution of hypertension and withdrawal of the drug. Renal vasoconstriction secondary to endothelial dysfunction and increased intracellular calcium levels is the main mechanism that contributes to CsA-induced hypertension. Therefore, calcium channel blockers (CCB) are a good choice to treat CsA-induced hypertension. However, both drugs are metabolized by cytochrome P450, and CCB inhibit CYP3A4 enzymes;

therefore, CsA clearance may be reduced resulting in increased blood levels of this drug [39]. Amlodipine was used in nearly 90% of our patients, followed by captopril (37.4%). ACEIs are associated with a 3-fold higher risk of AKI; therefore, amlodipine remains the first-line therapeutic agent.

CAKUT occurred in 33.7% of our patients, which is similar to the incidence rate reported by previous studies [3, 41, 42]. Kidney and urological anomalies in FA patients are known to cause abnormalities in kidney function, which may progress to CKD in some patients [43, 44]. Although CAKUT was not a risk factor for AKI, this entity was associated with both hypertension and lower eGFR. Nearly 90% of patients with CAKUT developed post-HCT hypertension, which may explain the high incidence observed in our study. Notably, reduced nephron mass in utero appears to cause adaptive hyperfiltration and fibrosis, which may be associated with high blood pressures over an individual's lifetime and may predispose patients to albuminuria and diminished kidney function [45]. Moreover, abnormalities in functional renal imaging suggest the possibility of diminished kidney function in FA patients with CAKUT [3]. In light of these observations, regular blood pressure and renal function monitoring is essential in FA patients with CAKUT, particularly in those who undergo HCT.

We observed that the eGFR recorded 6 months post-transplantation were similar to baseline readings in both the AKI and non-AKI groups. However, several studies have reported a possible reduction in post-AKI renal functional reserve secondary to nephron loss, even after creatinine levels return to baseline values [46]. Therefore, clinicians should be mindful of the fact that eGFR recovery could possibly mask underlying kidney injury, and patients with AKI are at a higher risk of progression to CKD in the future [46]. Eventually, renal impairment can progress to stage 5 CKD, necessitating kidney transplantation. Although rare, some FA patients can develop both kidney failure and BMF and require HCT and concomitant kidney transplantation [44]. Another possible approach in those with CKD is to perform HCT using ultra-low doses of CY and FLU [43].

Following are the limitations of our study: The retrospective study design precluded the establishment of a causal association. Blood pressure measurements were not obtained in a uniform manner, and kidney abnormalities were evaluated only based

on ultrasonographic findings. We did not measure albuminuria, which is a known marker of endothelial injury and is associated with poor outcomes and adverse events. Moreover, the definition of AKI was only based on serum creatinine values, without measurement of urine output or fluid balance. However, this limitation did not interfere with the analysis or conclusions drawn in this study.

The 5-year survival rate after matched related or unrelated HCT in young FA patients in the aplastic phase is currently approximately 90%, and many patients tend to survive until adulthood [47, 48]. Long-term follow-up is important in these patients [5]. The Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium updated the follow-up guidelines for patients with inherited BMF, including those with FA [49]. However, these guidelines do not address specific kidney-related implications. Therefore, prospective studies with long-term follow-up are warranted to investigate kidney function and hypertension in FA patients. Notably, our study can serve as a starting point to establish guidelines for effective kidney care in these patients.

Strategies for improved long-term survival of FA patients should focus on accurate assessment of kidney function at the time of diagnosis of FA. Early diagnosis of post-HCT AKI and associated risk factors, such as nephrotoxic drug use, is important to improve outcomes. Regular monitoring of blood pressure and renal function is essential, particularly in patients with CAKUT. To conclude, FA is a complex disease, and HCT is challenging in this patient population. Inclusion of a nephrologist in the multidisciplinary team is important for optimal management of these patients.

## **Acknowledgements**

## **Conflict of Interest Statement**

The authors declare that they have no conflict of interest related to this work.

## **Authors' Contributions**

Mariana Munhoz da Cunha designed the study, collected and assembled data, analyzed and interpreted results, and drafted the paper. Fellype Carvalho Barreto designed the study, interpreted the data, and critically reviewed the paper. Samantha Nichele, Joanna

Trennepohl, Lisandro Ribeiro, Gisele Loth, Adriana Koliski, Adriana Mello and Ricardo Pasquini contributed with patient care. Tyane de Almeida Pinto Jardim collected data, Lucimary de Castro Sylvestre reviewed the paper. Carmem Bonfim designed the study, interpreted the results, and critically reviewed the paper. All authors approved the final version of the paper.

### **Funding**

There is nothing to disclose.

### **References**

1. Niraj J, Färkkilä A, D'Andrea AD. The Fanconi Anemia Pathway in Cancer. *Annu Rev Cancer Biol* 2019; 3: 457–478
2. Dufour C. How I manage patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol* 2017; 178: 32–47
3. Sathyanarayana V, Lee B, Wright NB et al. Patterns and frequency of renal abnormalities in Fanconi anaemia: implications for long-term management. *Pediatr Nephrol* 2018; 33: 1547–1551
4. Alter BP, Giri N. Thinking of VACTERL-H? Rule out Fanconi Anemia according to PHENOS. *Am J Med Genet A* 2016; 170: 1520–1524
5. Bonfim C, Ribeiro L, Nichele S et al. Long-term Survival, Organ Function, and Malignancy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Fanconi Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 1257–1263
6. Ebens CL, MacMillan ML, Wagner JE. Hematopoietic cell transplantation in Fanconi anemia: current evidence, challenges and recommendations. *Expert Rev Hematol* 2017; 10: 81–97
7. Tuysuz G, Guler E, Ozel D, Kupesiz A. Results of Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Fanconi Anemia Caused by Bone Marrow Failure: Single-Regimen, Single-Center Experience of 14 Years. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 2017–2023
8. Raina R, Herrera N, Krishnappa V et al. Hematopoietic stem cell transplantation and acute kidney injury in children: A comprehensive review. *Pediatr Transplant*

- 2017; 21: e12935
9. Hingorani S. Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2016; 374: 2256–2267
  10. Hingorani SR, Seidel K, Lindner A, Aneja T, Schoch G, McDonald G. Albuminuria in Hematopoietic Cell Transplantation Patients: Prevalence, Clinical Associations, and Impact on Survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 1365–1372
  11. Hoffmeister PA, Hingorani SR, Storer BE, Baker KS, Sanders JE. Hypertension in Long-Term Survivors of Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 515–524
  12. Kwon DH, Jung S, Lee E-J et al. Incidence and Risk Factors for Early-Onset Hypertension after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children. *Korean Circ J* 2013; 43: 804
  13. Li X-Y, Huang K, Zhou D-H et al. Severe hypertension is an independent risk factor for posterior reversible encephalopathy syndrome post-hematopoietic cell transplantation in children with thalassemia major. *Clin Transplant* 2019; 33: e13459
  14. Majhail NS, Challa TR, Mulrooney DA, Baker KS, Burns LJ. Hypertension and Diabetes Mellitus in Adult and Pediatric Survivors of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1100–1107
  15. Guardiola P, Pasquini R, Dokal I et al. Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: A study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2000; 95: 422–429
  16. Falkner B, Daniels SR. Summary of the Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Hypertension* 2004; 44: 387–388
  17. Bonfim CM, de Medeiros CR, Bitencourt MA et al. HLA-Matched Related Donor Hematopoietic Cell Transplantation in 43 Patients with Fanconi Anemia Conditioned with 60 mg/kg of Cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 1455–1460
  18. Bonfim C. Excellent outcome dor 91 Fanconi anemia patients undergoing matched related tansplantation usong Cyclophosphamide 60mg/kg. The 44th Annual

- Meeting of European Society for Blood and Marrow Transplantation: Physicians Poster Sessions. Bone Marrow Transplant. *Anais* 2019
19. Bonfim C, Ribeiro L, Nichele S et al. Excellent Outcome for Fanconi Anemia Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) without Radiation: A Single Center Experience on 103 Patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: S94
  20. Bonfim C, Ribeiro L, Nichele S et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Children and Adolescents with Fanconi Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23: 310–317
  21. Glucksberg H, Storb R, Fefer A et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18: 295–304
  22. Ozdemir ZN, Civriz Bozdağ S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci* 2018; 57: 163–167
  23. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604
  24. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF et al. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 629–637
  25. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 1-138
  26. Kizilbash SJ, Kashtan CE, Chavers BM, Cao Q, Smith AR. Acute Kidney Injury and the Risk of Mortality in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 1264–1270
  27. Didsbury MS, Mackie FE, Kennedy SE. A systematic review of acute kidney injury in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *Pediatr Transplant* 2015; 19: 460–470
  28. Koh K-N, Sunkara A, Kang G et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24: 758–764
  29. Bierings M, Bonfim C, Peffault De Latour R et al. Transplant results in adults with

- Fanconi anaemia. *Br J Haematol* 2018; 180: 100–109
30. Peffault de Latour R, Soulier J. How I treat MDS and AML in Fanconi anemia. *Blood* 2016; 127: 2971–2979
  31. Benoit SW, Goldstein SL, Dahale DS et al. Reduction in Nephrotoxic Antimicrobial Exposure Decreases Associated Acute Kidney Injury in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 1654–1658
  32. Renaghan AD, Jaimes EA, Malyszko J, Perazella MA, Sprangers B, Rosner MH. Acute Kidney Injury and CKD Associated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 15: 289–297
  33. Kist-van Holthe J, Goedvolk C, Brand R et al. Prospective study of renal insufficiency after bone marrow transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 1032–1037
  34. Wanchoo R, Stotter BR, Bayer RL, Jhaveri KD. Acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Crit Care* 2019; 25: 531–538
  35. Krishnappa V, Gupta M, Manu G, Kwatra S, Owusu O-T, Raina R. Acute Kidney Injury in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Review. *Int J Nephrol* 2016; 2016: 1–13
  36. Moffett BS, Goldstein SL. Acute Kidney Injury and Increasing Nephrotoxic-Medication Exposure in Noncritically-ill Children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 856–863
  37. Hingorani SR, Guthrie K, Batchelder A et al. Acute renal failure after myeloablative hematopoietic cell transplant: Incidence and risk factors. *Kidney Int* 2005; 67: 272–277
  38. Lopes JA, Jorge S, Neves M. Acute kidney injury in HCT: an update. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 755–762
  39. Bernard E, Goutelle S, Bertrand Y, Bleyzac N. Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction of Calcium Channel Blockers With Cyclosporine in Hematopoietic Stem Cell Transplant Children. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 1580–1584
  40. Robert N, Wong GWK, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. In: Robert N, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK: 2010

41. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev* 2010; 24: 101–122
42. Soulier J. Fanconi Anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 492–497
43. Ayas MF, Al-Seraihi A, Al-Agil A, Al-Ahmari A, Ghemlas I, Ayas M. Successful hematopoietic cell transplantation in Fanconi anemia patients with renal impairment using ultra-reduced doses of cyclophosphamide and fludarabine. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65: e27371
44. Vincent CL, Primack WA, Hipps J, Kasow KA. Sequential renal and bone marrow transplants in a child with Fanconi anemia. *Pediatr Transplant* 2016; 20: 146–150
45. Cochat P, Febvey O, Bacchetta J, Bérard E, Cabrera N, Dubourg L. Towards adulthood with a solitary kidney. *Pediatr Nephrol* 2019; 34: 2311–2323
46. Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal Functional Reserve and Renal Recovery after Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract* 2014; 127: 94–100
47. Kutler DI, Singh B, Satagopan J et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003; 101: 1249–1256
48. Shenoy S, Angelucci E, Arnold SD et al. Current Results and Future Research Priorities in Late Effects after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Sickle Cell Disease and Thalassemia: A Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Inte. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23: 552–561
49. Dietz AC, Savage SA, Vlachos A et al. Late Effects Screening Guidelines after Hematopoietic Cell Transplantation for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: Consensus Statement From the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects After Ped. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23: 1422–1428

## 5 CONCLUSÃO

1. A incidência de LRA em pacientes com AF, nos primeiros 100 dias pós transplante, foi de 18.7%.

2. Dentre os fatores de risco analisados, a idade superior a 11 anos no momento do transplante foi um fator de risco importante para o desenvolvimento de lesão renal, assim como um maior IMC. A presença de infecção por qualquer agente e o uso concomitante de mais de 5 medicações nefrotóxicas também se associaram a um maior risco de LRA, especialmente o uso de IECA.

3. Apenas 4 pacientes eram hipertensos antes do momento do TCTH, no entanto, 72% da população estudada apresentou HAS até o centésimo dia do transplante.

4. As malformações do rim e trato urinário estavam presentes em 33,7% dos pacientes estudados. Dentre os pacientes com CAKUT 13 apresentavam rins pélvicos, 12 rins em ferradura, 7 tinham agenesia renal unilateral enquanto rim multicístico displásico e presença de cisto renal foram achados em um paciente cada.

5. Não houve associação entre a presença de CAKUT com incidência de LRA. Entretanto, 88,6% dos pacientes com alteração anatômica do trato urinário desenvolveram HAS, mostrando clara associação.

6. A TFG<sub>e</sub> foi menor no grupo que apresentou LRA aos 100 dias de transplante. Os pacientes com CAKUT apresentaram menor TFG em todos os momentos avaliados.

7. Foi estruturado um protocolo de cuidado renal para pacientes com AF, focando na avaliação e preservação da função renal.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O serviço de TCTH do HC- UFPR tem uma das maiores experiências mundiais no manejo da AF, o que permitiu a análise de uma coorte com 107 pacientes portadores desta doença rara. O TCTH na AF é um procedimento complexo e são frequentes as complicações, incluindo aquelas relacionadas ao rim. A presença de malformações renais e do trato urinário, presentes em cerca de um terço dos pacientes, parece estar associada à maior incidência de HAS e pior função renal.

A baixa incidência de LRA encontrada no presente estudo, principalmente em estágios iniciais, pode estar relacionada ao uso de esquemas de condicionamento de intensidade reduzida, utilizados nesta população de pacientes.

A incidência de HAS, por outro lado, foi elevada e associada ao uso de ciclosporina, assim como à presença de CAKUT. Houve ainda associação das malformações renais com menores TFG em todos os momentos do estudo, sugerindo maior suscetibilidade ao desenvolvimento de DRC.

Os insultos ao rim são inevitáveis no processo de transplante, como por exemplo as infecções e o uso de drogas nefrotóxicas. Entretanto, a identificação dos fatores de risco associados à LRA leva à maior vigilância e cuidado com os pacientes. Desta forma, os resultados deste trabalho apontaram para a necessidade da criação de estratégias para proteção e preservação da função renal nestes pacientes e culminaram com a estruturação de um protocolo de cuidado renal para pacientes com AF (apêndice 1). Neste documento estão delineadas medidas para o seguimento destes pacientes, desde a avaliação inicial da função renal no momento do diagnóstico da doença, passando pela detecção precoce da LRA, controle de nefrotoxicidade e manejo da HAS.

Finalmente, é de vital importância que nefrologistas e hematologistas trabalhem juntos tanto no tratamento quanto na investigação do impacto das lesões renais nesta população.

## REFERÊNCIAS

- AKCAN-ARIKAN, A. et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. **Kidney International**, v. 71, n. 10, p. 1028–1035, 2007.
- ALTER, B. P. Inherited bone marrow failure syndrome: considerations pre- and posttransplant. **Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program**, v. 1, p. 88–95, 2017.
- ALTER, B. P.; GIRI, N. Thinking of VACTERL-H? Rule out Fanconi Anemia according to PHENOS. **American Journal of Medical Genetics, Part A**, v. 170, n. 6, p. 1520–1524, 2016.
- ANDO, M. An overview of kidney disease following hematopoietic cell transplantation. **Internal Medicine**, v. 57, n. 11, p. 1503–1508, 2018.
- ANEMIA RESEARCH FUND, F. **Fanconi Anemia: Guidelines for Diagnosis and Management Fourth Edition, 2014.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <[www.facebook.com/fanconianemiaresearchfund](http://www.facebook.com/fanconianemiaresearchfund)>. Acesso em: 28 dez. 2018.
- AUGUSTYNOWICZ, M. et al. Markers of acute kidney injury in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v. 28, n. 8, p. 1111–1118, 2019.
- AYAS, M. F. et al. Successful hematopoietic cell transplantation in Fanconi anemia patients with renal impairment using ultra-reduced doses of cyclophosphamide and fludarabine. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 65, n. 12, p. 10–12, 2018.
- BASU, R. K. et al. Assessment of a renal angina index for prediction of severe acute kidney injury in critically ill children: a multicentre, multinational, prospective observational study. **The Lancet Child and Adolescent Health**, v. 2, n. 2, p. 112–120, 2018.
- BENOIT, S. W. et al. Reduction in Nephrotoxic Antimicrobial Exposure Decreases Associated Acute Kidney Injury in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 25, n. 8, p. 1654–1658, 2019.
- BERNARD, E. et al. Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction of Calcium Channel Blockers With Cyclosporine in Hematopoietic Stem Cell Transplant Children. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 48, n. 12, p. 1580–1584, 2014.
- BIERINGS, M. et al. Transplant results in adults with Fanconi anaemia. **British Journal of Haematology**, v. 180, p. 100–109, 2018.
- BONFIM, C. et al. Long-term Survival, Organ Function, and Malignancy after

Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Fanconi Anemia. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 22, n. 7, p. 1257–1263, 2016.

BONFIM, C. et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Children and Adolescents with Fanconi Anemia. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 23, n. 2, p. 310–317, 2017.

BONFIM, C. **Excellent outcome dor 91 Fanconi anemia patients undergoing matched related tansplantation usong Cyclophosphamide 60mg/kg**. The 44th Annual Meeting of European Society for Blood and Marrow Transplantation: Physicians Poster Sessions. Bone Marrow Transplant (53). **Anais...**2019.

BONFIM, C. M. et al. HLA-Matched Related Donor Hematopoietic Cell Transplantation in 43 Patients with Fanconi Anemia Conditioned with 60 mg/kg of Cyclophosphamide. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 13, n. 12, p. 1455–1460, 2007.

BONFIM, C. R. L. N. S. L. G. K. C. K. A. B. M. S. F. R. A. L. P. D. P. R. **Excellent Outcome for Fanconi Anemia Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) without Radiation: A Single Center Experience on 103 Patients**. Abstracts/ Biol blood Marrow Transplant 21. **Anais...**2015.

BORCHERT-MÖRLINS, B. et al. Cardiovascular risk factors and subclinical organ damage after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric age. **Bone Marrow Transplantation**, v. 53, n. 8, p. 983–992, 2018.

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

CHAUDHURI, A.; SUTHERLAND, S. M. Evaluation and management of elevated blood pressures in hospitalized children. **Pediatric Nephrology**, v. 34, n. 10, p. 1671–1681, 2019.

COCA, S. G. et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systematic review. **Kidney International**, v. 73, n. 9, p. 1008–1016, 2008.

COCHAT, P. et al. Towards adulthood with a solitary kidney. **Pediatric Nephrology**, v. 34, n. 11, p. 2311–2323, 2019.

COLANTONIO, D. A. et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: A caliper database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. **Clinical Chemistry**, v. 58, n. 5, p. 854–868, 2012.

CORBACIOGLU, S. et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: A new classification from the European society for blood and marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 53, n. 2, p. 138–145, 2018.

CORBACIOGLU, S.; JABBOUR, E. J.; MOHTY, M. Risk Factors for Development of and Progression of Hepatic Venous Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 25, n. 7, p. 1271–1280, 2019.

CROSSAN, G. P.; PATEL, K. J. The Fanconi anaemia pathway orchestrates incisions at sites of crosslinked DNA. **Journal of Pathology**, v. 226, n. 2, p. 326–337, 2012.

DE LATOUR, R. P.; SOULIER, J. How I treat MDS and AML in Fanconi anemia. **Blood**, v. 127, n. 24, p. 2971–2979, 2016.

DELANAYE, P.; CAVALIER, E.; POTTEL, H. Serum Creatinina: Not So Simple! **Nephron**, v. 136, n. 4, p. 302–308, 2017.

DEVARAJAN, P. Pediatric Acute Kidney Injury: Different From Acute Renal Failure But How And Why. **Curr Pediatr Rep**, v. 1, n. 1, p. 34–40, 2013.

DIDSBURY, M. S.; MACKIE, F. E.; KENNEDY, S. E. A systematic review of acute kidney injury in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell recipients. **Pediatric Transplantation**, v. 19, n. 5, p. 460–470, 2015.

DIETZ, A. C. et al. Late Effects Screening Guidelines after Hematopoietic Cell Transplantation for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: Consensus Statement From the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects After Ped. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 23, n. 9, p. 1422–1428, 2017.

DOWNES, K. J. et al. Mechanisms of antimicrobial-induced nephrotoxicity in children. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 1, p. 1–13, 2019.

DUFOUR, C. How I manage patients with Fanconi anaemia. **British Journal of Haematology**, v. 178, n. 1, p. 32–47, 2017.

EBENS, C. L. et al. Comparable Outcomes after HLA-Matched Sibling and Alternative Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Children with Fanconi Anemia and Severe Aplastic Anemia. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 24, n. 4, p. 765–771, 2018.

EBENS, C. L.; MACMILLAN, M. L.; WAGNER, J. E. Hematopoietic cell transplantation in Fanconi anemia: current evidence, challenges and recommendations. **Expert Review of Hematology**, v. 10, n. 1, p. 81–97, 2017.

FAIVRE, L. et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. **Blood**, v. 96, n. 13, p. 4064–4070, 2000.

FALKNER, B.; DANIELS, S. R. Summary of the fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. **Hypertension**, v. 44, n. 4, p. 387–388, 2004.

FAN, J. et al. Incidence, risk factors and the effect of polyomavirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. **Journal of International Medical Research**, v. 45, n. 2, p. 762–770, 2017.

FEITEN, H. D. S. et al. Vancomycin-associated Nephrotoxicity and Risk Factors in Critically Ill Children Without Preexisting Renal Injury. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 38, n. 9, p. 934–938, 2019.

FIESCO-ROA, M. O. et al. Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review. **Blood Reviews**, v. 37, p. 100589, 2019.

FILIPOVICH, A. H. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 11, n. 12, p. 945–956, 2005.

FLYNN, J. T.; KAELBER, D. C.; BAKER-SMITH, C. M. **Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents Pediatrics**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <[www.aappublications.org/news](http://www.aappublications.org/news)>. Acesso em: 27 dez. 2018.

GIST, K. M. et al. Assessment of the Independent and Synergistic Effects of Fluid Overload and Acute Kidney Injury on Outcomes of Critically Ill Children. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 21, n. 2, p. 170–177, 2019.

GLUCKSBERG, H. et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. **Transplantation**, v. 18, p. 295–304, 1974.

GOLDSTEIN, S. L., KIRKENDALL, E, NGUYEN H, SCHAFFZIN J, BUCUVALAS J, BRACKE T, SEID M, ASHBY M, FOERTMEYER N, BRUNNER L, LESKO A, BARCLAY C, LANNON C, M. S. Electronic Health Record Identification of Nephrotoxin Exposure and Associated Acute Kidney Injury. **Pediatrics**, v. 132, n. 3, p. e756-67, 2013.

GOLDSTEIN SL. Nephrotoxicities [version 1; referees: 2 approved] F1000Research 2017, 6 (F1000 Faculty Rev):55 (doi: 10.12688/f1000research.10192.1 )

GUARDIOLA, P. et al. Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: A study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. **Blood**, v. 95, n. 2, p. 422–429, 2000.

HARRIS, A. C. et al. International, multi-center standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the MAGIC consortium. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 22, n. 1, p. 4–10, 2016.

HASSAN, N. E. et al. Risk factors associated with pediatric intensive care unit admission and mortality after pediatric stem cell transplant: Possible role of renal involvement. **World Journal of Pediatrics**, v. 9, n. 2, p. 140–145, 2013.

HERMAN, J. et al. Capillary Deposition of Complement C4d and C3d in Pediatric Renal Allograft Biopsies. **Transplantation**, v. 79, n. 10, p. 1435–1440, 2005.

HINGORANI, S. Renal complications of hematopoietic-cell transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 23, p. 2256–2267, 2016.

HINGORANI, S. R. et al. Acute renal failure after myeloablative hematopoietic cell transplant: Incidence and risk factors. **Kidney International**, v. 67, n. 1, p. 272–277, 2005.

HINGORANI, S. R. et al. Albuminuria in Hematopoietic Cell Transplantation Patients: Prevalence, Clinical Associations, and Impact on Survival. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 14, n. 12, p. 1365–1372, 2008.

HÖCKER, B. et al. Epidemiology of and Risk Factors for BK Polyomavirus Replication and Nephropathy in Pediatric Renal Transplant Recipients: An International CERTAIN Registry Study. **Transplantation**, v. 103, n. 6, p. 1224–1233, 2019.

HOFFMEISTER, P. A. et al. Hypertension in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. **Biology of blood and marrow transplantation**, v. 16, n. 4, p. 515–24, 2010.

JAMIL, M. O.; MINEISHI, S. State-of-the-art acute and chronic GVHD treatment. **International Journal of Hematology**, v. 101, n. 5, p. 452–466, 2015.

JENSEN, R. R. et al. Amlodipine and calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplant. **Clinical Transplantation**, v. 33, n. 7, 2019.

KADDOURAH, A. et al. Oliguria and Acute Kidney Injury in Critically Ill Children: Implications for Diagnosis and Outcomes. **Pediatric critical care medicine**, v. 20, n. 4, 2019.

KIDNEY DISEASE: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. **Kidney Int Suppl** 2012; 2: 1–138

KIDNEY DISEASE: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney Inter.**, Suppl. 2013; 3: 1–150.

KEE, Y.; D'ANDREA, A. D. Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. **Journal of Clinical Investigation**, v. 122, n. 11, p. 3799–3806, 2012.

- KELLUM, J. A. et al. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 26, n. 9, p. 2231–2238, 2015.
- KERVILER, E. DE et al. Pictorial Review The Clinical and Radiological Features of Fanconi's Anaemia. **Clinical Radiology**, p. 340–345, 2000.
- KIM, S. et al. Angiotensin II Regulation of Proliferation, Differentiation, and Engraftment of Hematopoietic Stem Cells. **Hypertension**, v. 67, n. 3, p. 574–584, 2016.
- KIST-VAN HOLTHE, J. E. et al. Bone marrow transplantation in children: Consequences for renal function shortly after and 1 year post-BMT. **Bone Marrow Transplantation**, v. 22, n. 6, p. 559–564, 1998.
- KIST-VAN HOLTHE, J. E. et al. Prospective study of renal insufficiency after bone marrow transplantation. **Pediatric nephrology**, v. 17, n. 12, p. 1032–1037, 2002.
- KIZILBASH, S. J. et al. Acute Kidney Injury and the Risk of Mortality in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 22, n. 7, p. 1264–1270, 2016.
- 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**, v. 24, n. 4, p. 758–764, 2018.
- KRISHNAPPA, V. et al. Acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation: A review. **International Journal of Nephrology**, v. 2016, p. 1–13, 2016.
- KUTLER, D. I. et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). **Blood**, v. 101, n. 4, p. 1249–1256, 2003.
- KUTLER, D. I. et al. Natural history and management of Fanconi anemia patients with head and neck cancer: A 10-year follow-up. **Laryngoscope**, v. 126, n. 4, p. 870–879, 2016.
- KWON, D. H. et al. Incidence and risk factors for early-onset hypertension after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. **Korean Circulation Journal**, v. 43, n. 12, p. 804–810, 2013.
- LEVEY, A. S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Annals of Internal Medicine**, v. 150, n. 9, p. 604–612, 2009.
- LEVEY, A. S. et al. Nomenclature for kidney function and disease: Executive summary and glossary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. **Journal of Renal Care**, v. 46, n. 3, p. 136, 2020.

LI, X. Y. et al. Severe hypertension is an independent risk factor for posterior reversible encephalopathy syndrome post-hematopoietic cell transplantation in children with thalassemia major. **Clinical Transplantation**, v. 33, n. 1, p. e13459, 2019.

LIU, T. X. et al. Knockdown of zebrafish Fancd2 causes developmental abnormalities via p53-dependent apoptosis. **Developmental Cell**, v. 5, n. 6, p. 903–914, 2003.

LOPES, J. A. et al. Contemporary analysis of the influence of acute kidney injury after reduced intensity conditioning haematopoietic cell transplantation on long-term survival. **Bone Marrow Transplantation**, v. 42, n. 9, p. 619–626, 2008.

LOPES, J. A.; JORGE, S.; NEVES, M. Acute kidney injury in HCT: An update. **Bone Marrow Transplantation**, v. 51, n. 6, p. 755–762, 2016.

MACKALL, C. et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. **Bone Marrow Transplantation**, v. 44, n. 8, p. 457–462, 2009.

MAJHAIL, N. S. et al. Hypertension and Diabetes Mellitus in Adult and Pediatric Survivors of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 15, n. 9, p. 1100–1107, 2009.

MAMRAK, N. E.; SHIMAMURA, A.; HOWLETT, N. G. Recent discoveries in the molecular pathogenesis of the inherited bone marrow failure syndrome Fanconi anemia. **Blood reviews**, v. 31, n. 3, 93–99, 2017.

MANSFIELD, K. E. et al. Prescription of renin-angiotensin system blockers and risk of acute kidney injury: A population-based cohort study. **BMJ Open**, v. 6, n. 12, p. 1–9, 2016.

MCGREGOR, T.L ;JONES D P; WANG, L; DANCIU, I; BRIDGES, B C; FLEMING, G M; SHIREY-RICE, J; CHEN, L; BYRNE, D W; VAN DRIEST, S. L. Acute Kidney Injury Incidence in Noncritically Ill Hospitalized Children, Adolescents, and Young Adults: A Retrospective Observational Study. **Am J Kidney Disease**, v. 67, n. 3, p. 384–390, 2016. doi:10.1053/j.ajkd.2015.07.019.

MEHTA, R. L. et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. **Critical Care**, v. 11, n. 2, p. 1–8, 2007.

MENON, S. et al. Acute kidney injury associated with high nephrotoxic medication exposure leads to chronic kidney disease after 6 months. **Journal of Pediatrics**, v. 165, n. 3, p. 522- 527.e2, 2014.

MIAN, A. N.; SCHWARTZ, G. J. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in ChildrenAdvances in Chronic Kidney Disease. **Adv. Chronic Kidney Disease**, v.24,n.6, p.348-356,2017..

MICHAEL, M.; KUEHNLE, I.; GOLDSTEIN, S. L. Fluid overload and acute renal failure in pediatric stem cell transplant patients. **Pediatric Nephrology**, v. 19, n. 1, p. 91–95, 2004.

MIMA, A. et al. Incidence of acute kidney disease after receiving hematopoietic stem cell transplantation: a single-center retrospective study. **PeerJ**, 7: e6467, 2019.

MOFFETT, B. S.; GOLDSTEIN, S. L. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic-medication exposure in noncritically-ill children. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 4, p. 856–863, 2011.

MYERS, G. L. et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. **Clinical Chemistry**, v. 52, n. 1, p. 5–18, 2006.

NIRAJ, J.; FÄRKKILÄ, A.; D'ANDREA, A. D. The Fanconi Anemia Pathway in Cancer. **Annual Review of Cancer Biology**, v. 3, n. 1, p. 457–478, 2019.

NICOLAOU, N.; RENKEMA, K.; BONGERS, E.; et al. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. **Nature Reviews Nephrology**, v.11,n.12,p. 720–731, 2015.

OVCHINSKY, N. et al. Consensus Report by the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators and Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium Joint Working Committees on Supportive Care Guidelines for Management of Venous Occlusive Disease in Children and Adolescence. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 24, n. 2, p. 207–218, 2018.

OZDEMIR, Z. N.; CIVRIZ BOZDAĞ, S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 57, n. 2, p. 163–167, 2018.

PAO, E. et al. Ambulatory Blood Pressure and Endothelial Dysfunction in Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 24, n. 8, p. 1678–1684, 2018.

PARIKH, C. R.; COCA, S. G. Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation. **Kidney International**, v. 69, n. 3, p. 430–435, 2006.

PATZER, L. et al. Renal function following hematological stem cell transplantation in childhood. **Pediatric nephrology (Berlin, Germany)**, v. 18, n. 7, p. 623–35, 2003.

PERAZELLA, M. A. Drug-induced acute kidney injury: Diverse mechanisms of tubular injury. **Current Opinion in Critical Care**, v. 25, n. 6, p. 550–557, 2019.

PIÉRONI, L. et al. A multicentric evaluation of IDMS-traceable creatinine enzymatic assays. **Clinica Chimica Acta**, v. 412, n. 23–24, p. 2070–2075, 2011.

- RAINA, R. et al. Hematopoietic stem cell transplantation and acute kidney injury in children: A comprehensive review. **Pediatric Transplantation**, v. 21, n. 4, p. 1–14, 2017.
- RENAGHAN, A. D. et al. Acute Kidney Injury and CKD associated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. n. 6, p. 1–9, 2019.
- RÍO, P.; NAVARRO, S.; BUEREN, J. A. Advances in Gene Therapy for Fanconi Anemia. **Human Gene Therapy**, v. 29, n. 10, p. 1114–1123, 2018.
- ROBERT, N.; WONG, G. W.; WRIGHT, J. M. Effect of cyclosporine on blood pressure. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2010.
- SAHIN, U. et al. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 22, n. 8, p. 505–514, 2016.
- SATHYANARAYANA, V. et al. Patterns and frequency of renal abnormalities in Fanconi anaemia: implications for long-term management. **Pediatric Nephrology**, v. 33, n. 9, p. 1547–1551, 2018.
- SAWINSKI, D. The Kidney Effects of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 21, n. 1, p. 96–105, 2014.
- SCHNEIDER, M. et al. Fanconi anaemia: Genetics, molecular biology, and cancer - implications for clinical management in children and adults. **Clinical Genetics**, v. 88, n. 1, p. 13–24, 2015.
- SCHWARTZ, J.; HAYCOCK, M B; EDELMANN, JR. M B; SPITZER, A. A Simple Estimate of Glomerular Filtration Rate in Children Derived From Body Length and Plasma Creatinine. **Pediatrics**, v. 58, n. 2, p. 259–263, 1976.
- SCHWARTZ, G. J. et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 20, n. 3, p. 629–637, 2009.
- SCHWARTZ, G. J.; BRION, L. P.; SPITZER, A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. **Pediatric Clinics of North America**, v. 34, n. 3, p. 571–590, 1987.
- SCHWARTZ, G. J.; GAUTHIER, B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. **The Journal of Pediatrics**, v. 106, n. 3, p. 522–526, 1985.
- SHARMA, A.; MUCINO, M. J.; RONCO, C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. **Nephron - Clinical Practice**, v. 127, n. 1–4, p. 94–100, 2014.

SHENOY, S. et al. Current Results and Future Research Priorities in Late Effects after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Sickle Cell Disease and Thalassemia: A Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Inte. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 23, n. 4, p. 552–561, 2017.

SHIMAMURA, A.; ALTER, B. P. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. **Blood Reviews**, v. 24, n. 3, p. 101–122, 2010.

SHINGAI, N. et al. Early-onset acute kidney injury is a poor prognostic sign for allogeneic SCT recipients. **Bone Marrow Transplantation**, v. 50, n. 12, p. 1557–1562, 2015.

SOULIER, J. Fanconi anemia. **Hematology/The Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program**, p. 492–7, 2011.

SVAHN, J. et al. Somatic, hematologic phenotype, long-term outcome, and effect of hematopoietic stem cell transplantation. An analysis of 97 Fanconi anemia patients from the Italian national database on behalf of the Marrow Failure Study Group of the AIEOP (Italian Associ. **American Journal of Hematology**, v. 91, n. 7, p. 666–671, 2016.

THOMAS, M. E. et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. **Kidney International**, v. 87, n. 1, p. 62–73, 2015.

TUYSUZ, G. et al. Results of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Fanconi Anemia Caused by Bone Marrow Failure: Single-Regimen, Single-Center Experience of 14 Years. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 25, n. 10, p. 2017–2023, 2019.

VINCENT, C. L. et al. Sequential renal and bone marrow transplants in a child with Fanconi anemia. **Pediatric Transplantation**, v. 20, n. 1, p. 146–150, 2016.

WANCHOO, R. et al. Acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation. **Current Opinion in Critical Care**, v. 25, p. 1–8, 2019.

**WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO.** Disponível em: <<https://www.who.int/growthref/en/>>. Acesso em: 7 fev. 2018.

## APÊNDICE 1

### PROTOCOLO DE CUIDADO RENAL NOS PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI

# Anemia de Fanconi (AF) é uma doença genética rara que afeta um em cada 360.000 nascidos vivos, com 22 genes já identificados, relacionados com integridade genômica e reparo do DNA (KEE; D'ANDREA, 2012; NIRAJ; FÄRKILÄ; D'ANDREA, 2019).

# É caracterizada por disfunção das células tronco hematopoiéticas com evolução para falência de medula óssea, defeitos congênitos e predisposição ao desenvolvimento de neoplasias. Há grande variação fenotípica, com presença de baixa estatura em 40% dos casos, além de malformações esqueléticas, manchas café com leite, microcefalia, entre outros. Cerca de 1/3 dos pacientes com AF apresentam anormalidades congênitas do rim e do trato urinário (CAKUT – sigla em inglês: “*Congenital abnormalities of kidney and urinary tract*”), entre elas agenesia e ectopia renal, rim em ferradura e refluxo vesico ureteral (SATHYANARAYANA et al., 2018; SOULIER, 2011; SVAHN et al., 2016).

# O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é o tratamento curativo para as alterações hematológicas na AF. São utilizados esquemas de condicionamento com intensidade reduzida (RIC), pois estes pacientes apresentam maior toxicidade aos quimioterápicos e agentes alquilantes, em decorrência da falha no reparo do DNA (ALTER, 2017; BONFIM et al., 2016; EBENS; MACMILLAN; WAGNER, 2017; SHIMAMURA; ALTER, 2010a; TUYSUZ et al., 2019).

# O estudo do envolvimento renal pós TCTH em pacientes com AF possibilitou a identificação de fatores de risco para lesão renal aguda (LRA), doença renal crônica (DRC) e hipertensão arterial (HAS) nesta população e motivou a criação de um protocolo para aprimorar o cuidado destes pacientes.

## ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL

### # Anamnese dirigida:

1. Controle esfinteriano diurno e noturno.
2. Antecedente de perdas urinárias diurnas, urgência miccional ou enurese.
3. Antecedente de infecção do trato urinário (ITU).
  - a. Idade do primeiro episódio
  - b. Número de episódios
  - c. Presença de febre

### 1- AVALIAÇÃO INICIAL DA FUNÇÃO RENAL

- a. Ultrassonografia (US) de aparelho urinário: Realizar em todos os pacientes. Se controle esfinteriano completo, solicitar avaliação do volume pré- e pós-miccional.
- b. Cintilografia renal estática com DMSA: Realizar em pacientes com ultrassonografia alterada ou com ITU de repetição.
- c. Uretrocistografia miccional (UCM): Realizar em pacientes com antecedente de ITU de repetição, hidronefrose uni ou bilateral ou cintilografia renal com DMSA alterada.
- d. Dosagem de ureia e creatinina, bem como cálculo da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) pela fórmula de Schwartz (SCHWARTZ et al., 2009).
$$\text{TFGe} = \text{estatura (cm)} \times 0,413 / \text{creatinina sérica (mg/dl)}$$
- e. Parcial de urina e relação albumina/creatinina em amostra isolada de urina.

### 2- AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL (PA)

- a. Aferir a PA em todas as consultas, de acordo com técnica adequada e manguito apropriado para idade.

- b. Em caso de suspeita de HAS renovascular solicitar ecografia com doppler de vasos renais.

### 3- CONTROLE DA FUNÇÃO RENAL

- a. Dosagem de ureia e creatinina, bem como cálculo da TFGe pela fórmula de Schwartz (SCHWARTZ et al., 2009) a cada 6 meses para pacientes com CAKUT e anualmente para os demais. Intervalos menores serão avaliados individualmente, em pacientes com TFGe reduzida.
- b. Parcial de urina e relação albumina/creatinina em amostra isolada de urina a cada 6 meses para pacientes com CAKUT e anualmente para os demais.

## DURANTE INTERNAÇÃO PARA O TRANSPLANTE

### 1- AVALIAÇÃO ANTES DO INÍCIO DO CONDICIONAMENTO:

- a. Dosagem de ureia e creatinina, bem como cálculo da taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula de Schwartz (SCHWARTZ et al., 2009).
- b. Parcial de urina e relação albumina/creatinina em amostra isolada de urina.
- c. Checar imagem trato urinário: anatômica e funcional (US, UCM e DMSA, quando indicado).
- d. Controle de PA.

### 2- VIGILÂNCIA CONSTANTE DA FUNÇÃO RENAL E DE NEFROTOXICIDADE:

- a. Diagnóstico precoce da LRA pela observação dos seguintes parâmetros fisiológicos:
  - Ureia, creatinina, gasometria venosa, eletrólitos
  - Sinais vitais e balanço hídrico: ganhos, perdas gastrointestinais, débito urinário e controle de peso.
- b. Evitar prescrição de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) em casos de hipertensão arterial (HAS). Dar preferência para bloqueadores de canal de cálcio (anlodipina) ou beta bloqueadores.

- c. Interrupção de IECA ou BRA (bloqueadores de receptor de angiotensina) em caso de desidratação, perdas excessivas ou baixa ingestão via oral, bem como em casos de sepse.
- d. Identificar precocemente infecções e sepse.
- e. Evitar o uso de medicações nefrotóxicas sempre que possível (Tabela 1). Em caso de uso, monitorizar continuamente, evitando uso concomitante de múltiplas drogas ou de associações que potencializam a nefrotoxicidade, como vancomicina e piperacilina/tazobactam.

Tabela 1

MEDICAÇÕES NEFROTÓXICAS	MAIS COMUNS	
<b>Aciclovir</b>	Cidofovir	Metotrexate
<b>Amicacina</b>	<b>Cisplatina</b>	<b>Piperacilina/tazobactam</b>
<b>Anfotericina B</b>	<b>Dapsona</b>	<b>Polimixina B</b>
<b>Captopril</b>	Enalapril	Sirolimo
Carboplatina	Foscarnet	<b>Tacrolimo</b>
Cefotaxima	<b>Ganciclovir</b>	Ticarcilina/ácido clavulânico
Ceftazidima	<b>Gentamicina</b>	Tobramicina
Cefuroxima	<b>Ibuprofeno</b>	Topiramato
<b>Cetorolaco</b>	Ifosfamida	Valganciclovir
<b>Ciclosporina</b>	Lítio	<b>Vancomicina</b>

FONTE: Adaptado de Goldstein (2013).

### 3- EM CASO DE LESÃO RENAL AGUDA (LRA)

- a. Graduar a lesão de acordo com KDIGO\*.
- b. Calcular o índice de angina renal, se admissão em UTI\*\*.
- c. Realizar US do aparelho urinário para descartar uropatia obstrutiva (formação de cristais nos túbulos pelo uso de aciclovir ou obstrução por coágulos em caso de cistite hemorrágica).
- d. Ajustar dose das medicações de acordo com TFGe e suspender drogas nefrotóxicas, especialmente IECA, anfotericina B, ciclosporina e vancomicina.
- e. Controlar rigorosamente balanço hídrico, evitando sobrecarga volêmica.
- f. Tratar precocemente doença obstrutiva sinusoidal hepática.

## \*CRITÉRIOS DE LESÃO RENAL AGUDA – KDIGO

ESTÁGIO	CREATININA SÉRICA	DÉBITO URINÁRIO
1	1,5 a 1,9 X basal Ou ≥ 0,3mg/dl de aumento	<0,5ml/Kg/h por 6 – 12 horas
2	2,0 a 2,9 X basal	<0,5ml/Kg/h por ≥12 horas
3	3,0 X basal Ou Aumento para creatinina ≥ 4mg/dl Ou Início de TRS Ou Em <18 anos, redução da TFGe para <35ml/min/1,73m <sup>2</sup>	< 0,3ml/Kg/h por ≥24 horas Ou Anúria por ≥12 horas

Fonte: KDIGO (2012)

Nota: TRS terapia renal de substituição; TFGe taxa de filtração glomerular estimada

## \*\* Índice de Angina Renal

Critérios de Risco		Score
Admissão em unidade de terapia intensiva		1
Transplante de órgão sólido ou TCTH		3
Ventilação mecânica ou drogas vasoativas, ou ambos		5

Critérios de Lesão (injúria)		Score
<b>Creatinina sérica em relação à basal</b>	<b>Sobrecarga hídrica (%)</b>	
Menor ou sem alteração	<5	1
>1X -1,49X	5-10	2
1,5X – 1,99X	11-15	4
≥ 2X	>15	8

Risco X Lesão Scores de 1- 40 Angina renal se índice ≥8
--

O cálculo do índice de angina renal deve ser realizado 12 horas após o paciente ser admitido em UTI e utilizado para predição de LRA grave 72 horas depois. São atribuídos pontos para os critérios de risco e lesão. O índice é uma multiplicação das pontuações de risco e lesão (BASU et al., 2018).

### QUANDO CHAMAR O NEFROLOGISTA

1. CAKUT e/ou antecedente de infecção urinária.
2. Hipertensão arterial.
3. Relação albumina/creatinina superior a 30mg/g em mais de 2 avaliações.
4. Lesão renal aguda.
5. Doença renal crônica (TFGe inferior a 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> por período superior a 3 meses).

## APÊNDICE 2

### Medida da Pressão Arterial

1. Utilizar aparelho calibrado, aneróide ou oscilométrico. Nunca utilizar aparelhos de pulso.
2. Escolher manguito adequado para o tamanho do paciente (na dúvida utilizar o manguito maior, pois o menor pode superestimar a medida da PA).

\*Importante: Disponibilidade completa de manguitos, para garantir escolha adequada para todos os pacientes. Os mesmos devem ser calibrados periodicamente.

**Como escolher o manguito:** (mesmo para pacientes com mais de 18 anos):

- 1- Medir a circunferência do braço no ponto médio entre acrômio e olecrano
- 2- A largura do manguito deve corresponder à 40% desta medida (aproximadamente) bem como cobrir 80-100% do comprimento do braço.

FAIXA ETÁRIA	LARGURA (CM)	COMPRIMENTO (CM)	CIRCUNFERÊNCIA MÁXIMA DO BRACO (CM)
Recém-nascido	4	8	10
Lactente	6	12	15
Criança	9	18	22
Adulto Pequeno	10	24	26
Adulto	13	30	34
Adulto grande	16	38	44
Coxa	20	42	52

**Como medir:**

- 1- Paciente de preferência sentado ou deitado, tranquilo
- 2- Bexiga preferencialmente vazia, sem atividade física por 60 minutos, pés apoiados e descruzados. Dorso recostado.
- 3- De preferência no braço direito, ao nível do coração (pacientes com AF podem ter malformações esqueléticas que dificultem a escolha do membro – se necessário medir na coxa).
- 4- Evitar garroteamento do braço pelas roupas.

**Como interpretar utilizando as tabelas:**

- 1- Utilizar as tabelas normativas para pacientes de 1 a 17 anos. Segundo as diretrizes atuais, para adolescentes a partir de 13 anos já podem ser considerados os níveis de PA de adultos. No entanto, esse fato só é válido para pacientes já em puberdade (FLYNN; KAELBER; BAKER-SMITH, 2017).
- 2- Localizar a idade da criança na primeira coluna e, a seguir, localizar a coluna do percentil da estatura correspondente.
- 3- Verificar os percentis referentes ao paciente e classificar a PA de acordo com o nível mais elevado, seja da PA sistólica ou diastólica.

Tabela 1. Percentis de Pressão Arterial Sistêmica para Meninos por idade e Percentis de Estatura (continua)

Idade (anos)	Percentis da PA	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)							Pressão Arterial Diastólica (mmHg)						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	Estatura (cm)	77,2	78,3	80,2	82,4	84,6	86,7	87,9	77,2	78,3	80,2	82,4	84,6	86,7	87,9
	P50	85	85	86	86	87	88	88	40	40	40	41	41	42	42
	P90	98	99	99	100	100	101	101	52	52	53	53	54	54	54
	P95 + 12 mmHg	102	102	103	103	104	105	105	54	54	55	55	56	57	57
2	Estatura (cm)	86,1	87,4	89,6	92,1	94,7	97,1	98,5	86,1	87,4	89,6	92,1	94,7	97,1	98,5
	P50	87	87	88	89	89	90	91	43	43	44	44	45	46	46
	P90	100	100	101	102	103	103	104	55	55	56	56	57	58	58
	P95 + 12 mmHg	104	105	105	106	107	107	108	57	58	58	59	60	61	61
3	Estatura (cm)	92,5	93,9	96,3	99	101,8	104,3	105,8	92,5	93,9	96,3	99	101,8	104,3	105,8
	P50	88	89	89	90	91	92	92	45	46	46	47	48	49	49
	P90	101	102	102	103	104	105	105	58	58	59	59	60	61	61
	P95 + 12 mmHg	106	106	107	107	108	109	109	60	61	61	62	63	64	64
4	Estatura (cm)	98,5	100,2	102,9	105,9	108,9	111,5	113,2	98,5	100,2	102,9	105,9	108,9	111,5	113,2
	P50	90	90	91	92	93	94	94	48	49	49	50	51	52	52
	P90	102	103	104	105	105	106	107	60	61	62	62	63	64	64
	P95 + 12 mmHg	107	107	108	108	109	110	110	63	64	65	66	67	67	68
5	Estatura (cm)	104,4	106,2	109,1	112,4	115,7	118,6	120,3	104,4	106,2	109,1	112,4	115,7	118,6	120,3
	P50	91	92	93	94	95	96	96	51	51	52	53	54	55	55
	P90	103	104	105	106	107	108	108	63	64	65	65	66	67	67
	P95 + 12 mmHg	107	108	109	109	110	111	112	66	67	68	69	70	71	71
6	Estatura (cm)	110,3	112,2	115,3	118,9	122,4	125,6	127,5	110,3	112,2	115,3	118,9	122,4	125,6	127,5
	P50	93	93	94	95	96	97	98	54	54	55	56	57	57	58
	P90	105	105	106	107	109	110	110	66	66	67	68	68	69	69
	P95 + 12 mmHg	108	109	110	111	112	113	114	69	70	70	71	72	72	73
								81	82	82	83	84	84	85	

Tabela 1. Percentis de Pressão Arterial Sistêmica para Meninos por idade e Percentis de Estatura.

Idade (anos)	Percentis da PA	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)							Pressão Arterial Diastólica (mmHg)						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
7	Estatura (cm)	116,1	118	121,4	125,1	128,9	132,4	134,5	116,1	118	121,4	125,1	128,9	132,4	134,5
	P50	94	94	95	97	98	98	99	56	56	57	58	58	59	59
	P90	106	107	108	109	110	111	111	68	68	69	70	70	71	71
	P95	110	110	111	112	114	115	116	71	71	72	73	73	74	74
8	P95 + 12 mmHg	122	122	123	124	126	127	128	83	83	84	85	85	86	86
	Estatura (cm)	121,4	123,5	127	131	135,1	138,8	141	121,4	123,5	127	131	135,1	138,8	141
	P50	95	96	97	98	99	99	100	57	57	58	59	59	60	60
	P90	107	108	109	110	111	112	112	69	70	70	71	72	72	73
9	P95	111	112	112	114	115	116	117	72	73	73	74	75	75	75
	P95 + 12 mmHg	123	124	124	126	127	128	129	84	85	85	86	87	87	87
	Estatura (cm)	126	128,3	132,1	136,3	140,7	144,7	147,1	126	128,3	132,1	136,3	140,7	144,7	147,1
	P50	96	97	98	99	100	101	101	57	58	59	60	61	62	62
10	P90	107	108	109	110	112	113	114	70	71	72	73	74	74	74
	P95	112	112	113	115	116	118	119	74	74	75	76	76	77	77
	P95 + 12 mmHg	124	124	125	127	128	130	131	86	86	87	88	88	89	89
	Estatura (cm)	130,2	132,7	136,7	141,3	145,9	150,1	152,7	130,2	132,7	136,7	141,3	145,9	150,1	152,7
11	P50	97	98	99	100	101	102	103	59	60	61	62	63	63	64
	P90	108	109	111	112	113	115	116	72	73	74	74	75	75	76
	P95	112	113	114	116	118	120	121	76	76	77	77	78	78	78
	P95 + 12 mmHg	124	125	126	128	130	132	133	88	88	89	89	90	90	90
12	Estatura (cm)	134,7	137,3	141,5	146,4	151,3	155,8	158,6	134,7	137,3	141,5	146,4	151,3	155,8	158,6
	P50	99	99	101	102	103	104	106	61	61	62	63	63	63	63
	P90	110	111	112	114	116	117	118	74	74	75	75	75	76	76
	P95	114	114	116	118	120	123	124	77	78	78	78	78	78	78
12	P95 + 12 mmHg	126	126	128	130	132	135	136	89	90	90	90	90	90	90
	Estatura (cm)	140,3	143	147,5	152,7	157,9	162,6	165,5	140,3	143	147,5	152,7	157,9	162,6	165,5
	P50	101	101	102	104	106	108	109	61	62	62	62	62	63	63
	P90	113	114	115	117	119	121	122	75	75	75	75	75	76	76
12	P95	116	117	118	121	124	126	128	78	78	78	78	78	79	79
	P95 + 12 mmHg	128	129	130	133	136	138	140	90	90	90	90	90	91	91

Tabela 1. Percentis de Pressão Arterial Sistêmica para Meninos por idade e Percentis de Estatura

(conclusão)

Idade (anos)	Percentis da PA	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)					Pressão Arterial Diastólica (mmHg)								
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
13	Estatura (cm)	147	150	154,9	160,3	165,7	170,5	173,4	147	150	154,9	160,3	165,7	170,5	173,4
	P50	103	104	105	108	110	111	112	61	60	61	62	63	64	65
	P90	115	116	118	121	124	126	126	74	74	74	75	76	77	77
	P95	119	120	122	125	128	130	131	78	78	78	78	80	81	81
	P95 + 12 mmHg	131	132	134	137	140	142	143	90	90	90	90	92	93	93
14	Estatura (cm)	153,8	156,9	162	167,5	172,7	177,4	180,1	153,8	156,9	162	167,5	172,7	177,4	180,1
	P50	105	106	109	111	112	113	113	60	60	62	64	65	66	67
	P90	119	120	123	126	127	128	129	74	74	75	77	78	79	80
	P95	123	125	127	130	132	133	134	77	78	79	81	82	83	84
	P95 + 12 mmHg	135	137	139	142	144	145	146	89	90	91	93	94	95	96
15	Estatura (cm)	159	162	166,9	172,2	177,2	181,6	184,2	159	162	166,9	172,2	177,2	181,6	184,2
	P50	108	110	112	113	114	114	114	61	62	64	65	66	67	68
	P90	123	124	126	128	129	130	130	75	76	78	79	80	81	81
	P95	127	129	131	132	134	135	135	78	79	81	83	84	85	85
	P95 + 12 mmHg	139	141	143	144	146	147	147	90	91	93	95	96	97	97
16	Estatura (cm)	162,1	165	169,6	174,6	179,5	183,8	186,4	162,1	165	169,6	174,6	179,5	183,8	186,4
	P50	111	112	114	115	115	116	116	63	64	66	67	68	69	69
	P90	126	127	128	129	131	131	132	77	78	79	80	81	82	82
	P95	130	131	133	134	135	136	137	80	81	83	84	85	86	86
	P95 + 12 mmHg	142	143	145	146	147	148	149	92	93	95	96	97	98	98
17	Estatura (cm)	163,8	166,5	170,9	175,8	180,7	184,9	187,5	163,8	166,5	170,9	175,8	180,7	184,9	187,5
	P50	114	115	116	117	117	118	118	65	66	67	68	69	70	70
	P90	128	129	130	131	132	133	134	78	79	80	81	82	82	83
	P95	132	133	134	135	137	138	138	81	82	84	85	86	86	87
	P95 + 12 mmHg	144	145	146	147	149	150	150	93	94	96	97	98	98	99

Adaptado de Flynn et al(7)

Tabela 2. Percentis de Pressão Arterial Sistêmica para Meninas por idade e Percentis de Estatura. (continua)

Idade (anos)	Percentis da PA	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)							Pressão Arterial Diastólica (mmHg)						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	Estatura (cm)	75,4	76,6	78,6	80,8	83	84,9	86,1	75,4	76,6	78,6	80,8	83	84,9	86,1
	P50	84	85	86	86	87	88	88	41	42	42	43	44	45	46
	P90	98	99	99	100	101	102	102	54	55	56	56	57	58	58
	P95	101	102	102	103	104	105	105	59	59	60	60	61	62	62
2	P95 + 12 mmHg	113	114	114	115	116	117	117	71	71	72	72	73	74	74
	Estatura (cm)	84,9	86,3	88,6	91,1	93,7	96	97,4	84,9	86,3	88,6	91,1	93,7	96	97,4
	P50	87	87	88	89	90	91	91	45	46	47	48	49	50	51
	P90	101	101	102	103	104	105	106	58	58	59	60	61	62	62
3	P95	104	105	106	106	107	108	109	62	63	63	64	65	66	66
	P95 + 12 mmHg	116	117	118	118	119	120	121	74	75	75	76	77	78	78
	Estatura (cm)	91	92,4	94,9	97,6	100,5	103,1	104,6	91	92,4	94,9	97,6	100,5	103,1	104,6
	P50	88	89	89	90	91	92	93	48	48	49	50	51	53	53
4	P90	102	103	104	104	105	106	107	60	61	61	62	63	64	65
	P95	106	106	107	108	109	110	110	64	65	65	66	67	68	69
	P95 + 12 mmHg	118	118	119	120	121	122	122	76	77	77	78	79	80	81
	Estatura (cm)	97,2	98,8	101,4	104,5	107,6	110,5	112,2	97,2	98,8	101,4	104,5	107,6	110,5	112,2
5	P50	89	90	91	92	93	94	94	50	51	51	53	54	55	55
	P90	103	104	105	106	107	108	108	62	63	64	65	66	67	67
	P95	107	108	109	109	110	111	112	66	67	68	69	70	71	71
	P95 + 12 mmHg	119	120	121	121	122	123	124	78	79	80	81	82	82	83
6	Estatura (cm)	103,6	105,3	108,2	111,5	114,9	118,1	120	103,6	105,3	108,2	111,5	114,9	118,1	120
	P50	90	91	92	93	94	95	96	52	52	53	55	56	57	57
	P90	104	105	106	107	108	109	110	64	65	66	67	68	69	70
	P95	108	109	109	110	111	112	113	68	69	70	71	72	73	73
6	P95 + 12 mmHg	120	121	121	122	123	124	125	80	81	82	83	84	85	85
	Estatura (cm)	110	111,8	114,9	118,4	122,1	125,6	127,7	110	111,8	114,9	118,4	122,1	125,6	127,7
	P50	92	92	93	94	96	97	97	54	54	55	56	57	58	59
	P90	105	106	107	108	109	110	111	67	67	68	69	70	71	71
6	P95	109	109	110	111	112	113	114	70	71	72	72	73	74	74
	P95 + 12 mmHg	121	121	122	123	124	125	126	82	83	84	84	85	86	86

Tabela 2. Percentis de Pressão Arterial Sistêmica para Meninas por idade e Percentis de Estatura

(continuação)

Idade (anos)	Percentis da PA	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)									Pressão Arterial Diastólica (mmHg)													
		Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)									Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)													
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
7	Estatura (cm)	115,9	117,8	121,1	124,9	128,8	132,5	134,7		115,9	117,8	121,1	124,9	128,8	132,5	134,7		115,9	117,8	121,1	124,9	128,8	132,5	134,7
	P50	92	93	94	95	97	98	99		55	55	56	57	58	59	60		55	55	56	57	58	59	60
	P90	106	106	107	109	110	111	112	113		68	68	69	70	71	72		68	68	69	70	71	72	73
	P95 + 12 mmHg	109	110	111	112	113	114	115	117		72	72	73	73	74	75		72	72	73	73	74	74	75
8	Estatura (cm)	121	122	123	124	125	126	127		84	84	85	85	86	86		84	84	85	85	86	86	87	
	P50	121	123	126,5	130,6	134,7	138,5	140,9		121	123	126,5	130,6	134,7	138,5		121	123	126,5	130,6	134,7	138,5	140,9	
	P90	93	94	95	97	98	99	100		56	56	57	59	60	61		56	56	57	59	60	61	61	
	P95 + 12 mmHg	107	107	108	110	111	112	113	117		69	70	71	72	72	73		69	70	71	72	72	73	73
9	Estatura (cm)	110	111	112	113	115	116	117		72	73	74	74	75	75		72	73	74	74	75	75	75	
	P50	122	123	124	125	127	128	129		84	85	86	86	87	87		84	85	86	86	87	87	87	
	P90	125,3	127,6	131,3	135,6	140,1	144,1	146,6		125,3	127,6	131,3	135,6	140,1	144,1		125,3	127,6	131,3	135,6	140,1	144,1	146,6	
	P95 + 12 mmHg	95	95	97	98	99	100	101	108		57	58	59	60	61	61		57	58	59	60	60	61	61
10	Estatura (cm)	108	108	109	111	112	113	114		71	71	72	73	73	73		71	71	72	73	73	73	73	
	P50	112	112	113	114	116	117	118		74	74	75	75	75	75		74	74	75	75	75	75	75	
	P90	124	124	125	126	128	129	130		86	86	87	87	87	87		86	86	87	87	87	87	87	
	P95 + 12 mmHg	124	124	125	126	128	129	130	132		86	86	87	87	87	88		86	86	87	87	87	87	87
11	Estatura (cm)	129,7	132,2	136,3	141	145,8	150,2	152,8		129,7	132,2	136,3	141	145,8	150,2		129,7	132,2	136,3	141	145,8	150,2	152,8	
	P50	96	97	98	99	101	102	103		58	59	59	60	61	61		58	59	59	60	61	61	61	
	P90	109	110	111	112	113	115	116		72	73	73	73	73	73		72	73	73	73	73	73	73	
	P95 + 12 mmHg	113	114	114	116	117	119	120	124		75	75	76	76	76	76		75	75	76	76	76	76	76
12	Estatura (cm)	125	126	126	128	129	131	132		87	87	88	88	88	88		87	87	88	88	88	88	88	
	P50	135,6	138,3	142,8	147,8	152,8	157,3	160		135,6	138,3	142,8	147,8	152,8	157,3		135,6	138,3	142,8	147,8	152,8	157,3	160	
	P90	98	99	101	102	104	105	106		60	60	60	61	62	63		60	60	60	61	62	63	64	
	P95 + 12 mmHg	111	112	113	114	116	118	120	124		74	74	74	74	74	75		74	74	74	74	74	75	75
13	Estatura (cm)	115	116	117	118	120	123	124		76	77	77	77	77	77		76	77	77	77	77	77	77	
	P50	127	128	129	130	132	135	136		88	89	89	89	89	89		88	89	89	89	89	89	89	
	P90	142,8	145,5	149,9	154,8	159,6	163,8	166,4		142,8	145,5	149,9	154,8	159,6	163,8		142,8	145,5	149,9	154,8	159,6	163,8	166,4	
	P95 + 12 mmHg	102	102	104	105	107	108	108	108		61	61	61	62	64	65		61	61	61	62	64	65	65
14	Estatura (cm)	114	115	116	118	120	122	122		75	75	75	75	76	76		75	75	75	75	76	76	76	
	P50	118	119	120	122	124	125	126		78	78	78	78	79	79		78	78	78	78	79	79	79	
	P90	130	131	132	134	136	137	138		90	90	90	90	91	91		90	90	90	90	91	91	91	
	P95 + 12 mmHg	130	131	132	134	136	137	138	138		90	90	90	90	91	91		90	90	90	90	91	91	91

Tabela 2. Percentis de Pressão Arterial Sistêmica para Meninas por idade e Percentis de Estatura

(conclusão)

Idade (anos)	Percentis da PA	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)							Pressão Arterial Diastólica (mmHg)						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
13	Estatura (cm)	148,1	150,6	154,7	159,2	163,7	167,8	170,2	148,1	150,6	154,7	159,2	163,7	167,8	170,2
	P50	104	105	106	107	108	108	109	62	62	63	64	65	65	65
	P90	116	117	119	121	122	123	123	75	75	75	76	76	76	76
	P95	121	122	123	124	126	126	127	79	79	79	79	80	80	81
14	P95 + 12 mmHg	133	134	135	136	138	138	139	91	91	91	91	92	92	93
	Estatura (cm)	150,6	153	156,9	161,3	165,7	169,7	172,1	150,6	153	156,9	161,3	165,7	169,7	172,1
	P50	105	106	107	108	109	109	109	63	63	64	65	66	66	66
	P90	118	118	120	122	123	123	123	76	76	76	76	77	77	77
15	P95	123	123	124	125	126	127	127	80	80	80	80	81	81	82
	P95 + 12 mmHg	135	135	136	137	138	139	139	92	92	92	92	93	93	94
	Estatura (cm)	151,7	154	157,9	162,3	166,7	170,6	173	151,7	154	157,9	162,3	166,7	170,6	173
	P50	105	106	107	108	109	109	109	64	64	64	65	66	67	67
16	P90	118	119	121	122	123	123	124	76	76	76	77	77	78	78
	P95	124	124	125	126	127	127	128	80	80	80	81	82	82	82
	P95 + 12 mmHg	136	136	137	138	139	139	140	92	92	92	93	94	94	94
	Estatura (cm)	152,1	154,5	158,4	162,8	167,1	171,1	173,4	152,1	154,5	158,4	162,8	167,1	171,1	173,4
17	P50	106	107	108	109	109	110	110	64	64	65	66	66	67	67
	P90	119	120	122	123	124	124	124	76	76	76	77	78	78	78
	P95	124	125	125	127	127	128	128	80	80	80	81	82	82	82
	P95 + 12 mmHg	136	137	137	139	139	140	140	92	92	92	93	94	94	94
17	Estatura (cm)	152,4	154,7	158,7	163	167,4	171,3	173,7	152,4	154,7	158,7	163	167,4	171,3	173,7
	P50	107	108	109	110	110	110	111	64	64	65	66	66	66	67
	P90	120	121	123	124	124	125	125	76	76	77	77	78	78	78
	P95	125	125	126	127	128	128	128	80	80	80	81	82	82	82
17	P95 + 12 mmHg	137	137	138	139	140	140	140	92	92	92	93	94	94	94

Adaptado de Flynn et al(7).