

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**INCIDÊNCIA E CARACTERIZAÇÃO DE CISTITE
HEMORRÁGICA EM PACIENTES SUBMETIDOS A
TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS ALOGÊNICO NO HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

Sheila Nogueira do Amaral

**Porto Alegre
2015**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**INCIDÊNCIA E CARACTERIZAÇÃO DE CISTITE
HEMORRÁGICA EM PACIENTES SUBMETIDOS A
TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS ALOGÊNICO NO HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

Sheila Nogueira do Amaral

Orientadora: Profa. Dra. Lucia Mariano da Rocha Silla

**Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do Título de Mestre em Medicina: Ciências
Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências
Médicas.**

Porto Alegre

2015

CIP - Catalogação na Publicação

do Amaral, Sheila Nogueira
Incidência e caracterização de cistite hemorrágica
em pacientes submetidos a transplante de células-
tronco hematopoiéticas alogênico no Hospital de
Clínicas de Porto Alegre / Sheila Nogueira do Amaral.
-- 2015.
77 f.

Orientadora: Lucia Mariano da Rocha Silla.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2015.

1. Cistite Hemorrágica. 2. Transplante de Células-
Tronco Hematopoiéticas. I. Silla, Lucia Mariano da
Rocha, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS:

À minha orientadora, Dra. Lucia Mariano da Rocha Silla, pela oportunidade que me foi oferecida, por sua disponibilidade e por seus ensinamentos.

Aos meus queridos colegas e amigos do Serviço de Hematologia do HCPA por todo apoio para o desenvolvimentos deste projeto.

Às queridas Daniela Benzano e Bárbara Spessato pelo incrível auxílio na análise estatística, sempre com muita paciência e disponibilidade.

À minha família e ao meu noivo Raphael por todo suporte, incentivo e, principalmente, paciência nos momentos mais difíceis.

RESUMO

Introdução: Cistite Hemorrágica (CH) é uma grave complicação do Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) Alogênico. Sua incidência varia de 12 a 25,5%. A forma precoce desenvolve-se devido aos efeitos tóxicos de certos quimioterápicos usados no regime de condicionamento, especialmente Ciclofosfamida. Já a CH tardia ocorre a partir do terceiro dia após o TCTH e sua etiologia é multifatorial. Vários fatores de risco para o desenvolvimento de CH tardia foram descritos, incluindo Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) aguda, doador não relacionado, infecções por vírus urotrópicos, sexo masculino e condicionamento mieloablativo.

Materiais e Métodos: O presente estudo tem como objetivos descrever a incidência de CH em pacientes adultos e pediátricos submetidos a TCTH alogênico e identificar fatores de risco associados ao desenvolvimento de CH nesta população. Foram analisados dados de prontuário de 347 pacientes submetidos a TCTH Alogênico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de Janeiro de 2001 a Dezembro de 2014.

Resultados: CH ocorreu em 42 pacientes (12,1%, IC: 8,9 - 16%), em uma média de 53,4 dias após o procedimento (desvio padrão: 28,1 dias). Apenas 1 paciente (2,4%) desenvolveu CH precoce, com início dos sintomas no D+1. Entre os 41 pacientes que desenvolveram CH tardia, BK vírus foi o principal agente viral identificado. CH ocorreu em 12,8% dos pacientes que receberam condicionamento mieloablativo e em 10,5% dos restantes ($P = 0,704$). Dos 197 pacientes que apresentaram DECH aguda, 35 (17,8%) desenvolveram CH e somente 7 (4,9%) apresentaram CH na ausência de DECH aguda ($P < 0,001$). CH foi mais frequente também em pacientes do sexo masculino ($P = 0,027$).

Conclusão: A incidência de CH em nossa amostra foi semelhante à encontrada em outros trabalhos. DECH aguda e sexo masculino estiveram associados a um maior risco de desenvolvimento de CH.

Palavras-chave: Cistite Hemorrágica, Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas, BK vírus, JC vírus, Adenovírus, Citomegalovírus.

ABSTRACT

Introduction: Hemorrhagic cystitis (HC) is a serious complication of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) affecting 12 to 25.5% of the patients. The early-onset form of HC develops during or until 72 hours after the conditioning regimen containing high doses of certain chemotherapy drugs such as Busulfan and especially Cyclophosphamide. Late-onset HC occurs from the third day on after HSCT and its etiology is multifactorial. Several risk factors for the late-onset form have been reported including graft-versus-host disease (GVHD), unrelated donor, urotropic infections, male gender and myeloblative conditioning regimen.

Methods: This study aims to evaluate the incidence of HC in adult and pediatric patients undergoing Allogeneic HSCT and to identify risk factors associated with the development of HC in this population. Medical records of 347 patients who underwent Allogeneic HSCT at Hospital de Clínicas, Porto Alegre, Brazil, from January 2001 to December 2014 were analyzed.

Results: HC occurred in 42 patients (12.1% CI: 8.9 - 16%) at an average of 53.4 days after the procedure (standard deviation: 28.1 days). Only one of them developed early-onset HC, with onset of symptoms on D+1. Among the 41 patients who developed late-onset HC, BKV was the main identified viral agent. HC developed in 12.8% of the patients treated with myeloablative conditioning and in 10.5% of the remaining patients ($P = 0.704$). Of the 197 patients with acute GVHD, 35 (17.8%) developed HC and only 7 (4.9%) showed HC in the absence of GVHD ($P < 0.001$). HC was also more frequent in males than females ($P = 0.027$).

Conclusion: The incidence of HC in our sample was similar to that found in other studies. In our cohort of patients being male and having acute GVHD increased the risk of developing HC.

Keywords: Hemorrhagic Cystitis, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, BK virus, JC virus, Adenovirus, Cytomegalovirus.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Curva de Sobrevida Global Página 68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estratégia de busca de referências Página 16
bibliográficas para embasamento da revisão de literatura.

Tabela 2: Características da CH Página 66

Tabela 3: Fatores de risco associados à CH Página 67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS:

AAS: Anemia aplásica severa

ADV: Adenovírus

ATG: *Anti-thymocyte globulin*

aGVHD: *Acute graft-versus-host disease*

BKV: BK vírus

CH: Cistite hemorrágica

CM: Células mesenquimais

CMV: Citomegalovírus

CXCR4: *Chemokine receptor type 4*

DECH: Doença do enxerto contra o hospedeiro

EBMT: *European Group for Blood and Marrow Transplantation*

G-CSF: Fator estimulador de colônia de granulócitos

GVHD: *Graft-versus-host disease*

HLA: Antígeno Leucocitário Humano

HC: *Hemorrhagic Cystitis*

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

JCV: JC virus

LH: Linfoma de Hodgkin

LLA: Leucemia Linfocítica Aguda

LLC: Leucemia Linfocítica Crônica

LMA: Leucemia Mielóide Aguda

LMC: Leucemia Mielóide Crônica

LNH: Linfoma Não Hodgkin

MMF: Micofenolato Mofetil

MO: Medula Óssea

MTX: Metotrexate

NK: *Natural Killers*

NPT: Nutrição Parenteral Total

OTH: Oxigenoterapia Hiperbárica

PCR: *Polymerase Chain Reaction*

PGE2: Prostaglandina E2

rFVIIa: Fator VII Recombinante Ativado

RIC: *Reduced Intensity Conditioning*

SMD: Síndrome Mielodisplásica

SUS: Sistema Único de Saúde

TBI: *Total Body Irradiation*

TCTH: Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

TRM: *Transplant Related Mortality*

SUMÁRIO

1 –INTRODUÇÃO	13
2 - REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 – Estratégias para selecionar e localizar as informações	15
2.2 – Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas	17
2.2.1 – Introdução	17
2.2.2 – Definição de TCTH	17
2.2.3 – Tipos de TCTH	18
2.2.3.1 – Autólogo	18
2.2.3.2 - Alogênico	18
2.2.4 – Tipos de doador	18
2.2.5 – Fontes de células tronco	19
2.2.5.1 – Medula Óssea	19
2.2.5.2 – Sangue Periférico	19
2.2.5.3 – Sangue de Cordão Umbilical	20
2.2.5.4 – Particularidades de cada fonte	20
2.2.6 – Regimes de condicionamento	21
2.2.6.1 – Condicionamento Mieloablativo	22
2.2.6.2 – Condicionamento Não Mieloablativo	22
2.2.6.3 – Condicionamento de Intensidade Reduzida	23
2.2.7 – Reconstituição imune pós TCTH	23
2.2.8 – Doença do enxerto contra o hospedeiro	24
2.3 – Cistite Hemorrágica	24

2.3.1 – Introdução	26
2.3.2 – Definição	26
2.3.3 – CH precoce	26
2.3.4 – CH tardia	27
2.3.5 – Tratamento	29
2.3.5.1 – Medidas de Suporte	29
2.3.5.2 – Terapia Antiviral	29
2.3.5.3 – Oxigenoterapia Hiperbárica	31
2.3.5.4 – Infusão de Células Mesenquimais	31
2.3.5.5 – Estrogênio	32
2.3.5.6 – Fatores de Coagulação	32
2.3.5.7 – Instilações Intravesicais	33
2.3.5.8 – Tratamentos Cirúrgicos	34
3 – OBJETIVOS	36
3.1 – Objetivo primário	36
3.2 – Objetivos secundários	36
4 – JUSTIFICATIVA.....	37
5 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
6 – ARTIGO	53
7 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
8 – ANEXOS	70
8.1 – Ficha de coleta de dados	70
8.2 - Termo de consentimento informado	74

1 – INTRODUÇÃO

O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) Alogênico consiste na infusão de células-tronco coletadas de um doador saudável (aparentado ou não aparentado) em um receptor doente, com o objetivo de repovoar o sistema hematopoiético ⁽¹⁾. É considerado uma terapia curativa para diversas patologias, incluindo leucemias, linfomas, desordens mieloproliferativas, mielodisplasia, síndromes de falência medular, imunodeficiências congênitas, deficiências enzimáticas e hemoglobinopatias ^(2,3,4,5,6).

Para que o procedimento possa ser realizado, o receptor tem de ser submetido a um regime de condicionamento, constituído por quimioterapia associada ou não a radioterapia, visando à erradicação da doença, imunossupressão e criação de espaço para a pega do enxerto ^(7,8). Quanto à intensidade, o condicionamento pode ser classificado como Mieloablativo, de Intensidade Reduzida e, ainda, Não Mieloablativo ⁽⁸⁾.

O TCTH é associado com significativas morbidade e mortalidade devido à toxicidade associada ao regime de condicionamento, às infecções oportunistas e à Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) ^(9,10,11).

A Cistite Hemorrágica (CH), uma grave complicação do TCTH alogênico, é importante causa de morbidade, de hospitalizações prolongadas e, até mesmo, de maior mortalidade relacionada ao procedimento. Sua incidência varia de 12% a 25,5% ^(12,13,14,15,16).

Caracteriza-se por um processo inflamatório associado a hemorragia da mucosa da bexiga. Sua apresentação clínica pode variar desde hematúria microscópica a, até mesmo, hematúria franca com formação de coágulos e tamponamento vesical ^(17,18,19).

A CH precoce desenvolve-se em um período de até 3 dias após o término do regime de condicionamento. Está associada a administração de alguns quimioterápicos, como Busulfan e, especialmente, Ciclofosfamida ^(20,21,22,23). A acroleína, um metabólito ativo da Ciclofosfamida, provoca dano ao epitélio urotelial

através de contato direto. Hiper-hidratação com diurese forçada e infusão de MESNA, um agente uroprotetor, são medidas utilizadas para prevenção de CH em tal contexto ⁽²⁴⁾.

Já a CH tardia ocorre a partir de 3 dias do término do condicionamento. Sua etiologia é multifatorial, sendo que alguns fatores de risco foram associados ao seu surgimento, dentre eles: DECH aguda, sexo masculino, condicionamento mieloablativo, disparidades HLA, doadores não relacionados e infecção por vírus urotrópicos, tais como BK vírus, JC vírus, Citomegalovírus e Adenovírus ^(14,15,16,25,26,27,28).

O tratamento da CH inicia-se com medidas de suporte: hiper-hidratação com diurese forçada, irrigação vesical contínua e transfusão de hemocomponentes. Agentes antivirais (Cidofovir, Ganciclovir e Foscarnet) são prescritos quando etiologia viral é identificada. Além disso, outras medidas, como oxigenoterapia hiperbárica, instilação intravesical de formalina, aplicação de cola de fibrina e infusão de células mesenquimais, foram descritas como eficazes para o tratamento. Em casos refratários, são utilizadas terapias de salvamento, tais como embolização seletiva de artéria vesical e cistectomia ^(7,16,29,30).

2 – REVISÃO DE LITERATURA

2.1 - Estratégias para localizar e selecionar as informações:

Esta revisão de literatura está focada nos principais aspectos relacionados à Cistite Hemorrágica pós TCTH – apresentação clínica, etiologia, fatores de risco e tratamento. Foram revisados, também, alguns tópicos relacionados ao TCTH, tais como definição de TCTH, regimes de condicionamento, DECH e reconstituição imune pós TCTH.

A estratégia de busca envolveu as bases de dados PubMed e LILACS. Foram realizadas buscas através dos termos “Hemorrhagic Cystitis”, “BK virus”, “Cytomegalovirus”, “JC virus”, “Adenovirus”, “Hematopoietic Stem Cell Transplantation”, “Conditioning regimen”, “Graft-versus-Host disease” e “Immune reconstitution”.

Tabela 1: Estratégia de busca de referências bibliográficas para embasamento desta revisão.

	Resultados da pesquisa		Artigos utilizados na revisão	
	PubMed	LILACS	PubMed	LILACS
"Hemorrhagic Cystitis"	533	577	51	24
"Hematopoietic Stem Cell Transplantation"	5537	6070	33	20
"BK virus "	842	929	11	8
"Cytomegalovirus"	19808	20696	23	26
"JC virus "	789	824	1	1
"Adenovirus"	17026	16571	6	4
"Graft-versus-host disease"	6309	6653	27	20
"Conditioning regimen"	514	595	11	12
"Immune reconstitution"	1335	1555	2	3
"Hemorrhagic Cystitis" AND "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"	49	51	27	22
"Hemorrhagic Cystitis" AND "BK virus "	39	40	7	6
"Hemorrhagic Cystitis" AND "Cytomegalovirus"	6	6	6	6
"Hemorrhagic Cystitis" AND "JC virus "	0	0	0	0
"Hemorrhagic Cystitis" AND "Adenovirus"	49	50	6	4
"Hemorrhagic Cystitis" AND "Graft-versus-host disease"	3	3	3	3
"Hemorrhagic Cystitis" AND "Conditioning regimen"	1	1	1	1
"Hematopoietic Stem Cell Transplantation" AND "Graft-versus-host disease"	271	281	22	19
"Hematopoietic Stem Cell Transplantation" AND "BK virus "	21	22	7	6
"Hematopoietic Stem Cell Transplantation" AND "Cytomegalovirus"	140	147	9	9
"Hematopoietic Stem Cell Transplantation" AND "JC virus"	1	1	1	1
"Hematopoietic Stem Cell Transplantation" AND "Adenovirus"	21	19	3	3
"Hematopoietic Stem Cell Transplantation" AND "Conditioning regimen"	76	87	7	5
"Hematopoietic Stem Cell Transplantation" AND "Immune reconstitution"	49	53	2	3

2.2 - Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas:

2.2.1 - Introdução:

O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) Alogênico é considerado uma terapia curativa para diversas patologias, incluindo leucemias, linfomas, desordens mieloproliferativas, mielodisplasia, síndromes de falência medular, imunodeficiências congênitas, deficiências enzimáticas e hemoglobinopatias ^(2,3,4,5,6). Foi realizado com sucesso pela primeira vez em 1968, em um paciente com imunodeficiência combinada severa ⁽³¹⁾. Estima-se que, em 2013, tenham sido realizados mais de 8000 TCTH alogênicos nos Estados Unidos ⁽³²⁾. Não existem dados referentes à realidade brasileira.

É associado com significativas morbidade e mortalidade devido à toxicidade associada ao regime de condicionamento, às infecções oportunistas e à Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) ^(9,10,11). Frente a isso, a indicação de transplante deve ser individualizada, levando-se em consideração status da doença de base, comorbidades, terapias prévias, fonte de células-tronco hematopoiéticas e histocompatibilidade ^(33,34,35,36).

2.2.2 - Definição de TCTH:

O termo “Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas” refere-se a qualquer procedimento no qual células-tronco de qualquer tipo de doador são infundidas em um receptor com o objetivo de regenerar o sistema hematopoiético. São fontes de células-tronco a medula óssea, o sangue periférico e o cordão umbilical ⁽¹⁾.

2.2.3 - Tipos de TCTH:

2.2.3.1 - Autólogo:

As células-tronco são provenientes do próprio paciente, sendo coletadas do sangue periférico ou da medula óssea. Permite a administração de altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia, eliminando uma complicação que seria, outrossim, considerada como limitante da dose de tratamento: a mielotoxicidade. É comumente utilizado no manejo de Mieloma Múltiplo e Linfomas ⁽³⁰⁾.

2.2.3.2 - Alogênico:

Utiliza células-tronco provenientes de um doador familiar ou de um doador não relacionado. Podem ser utilizados como fontes a medula óssea, o sangue periférico ou o sangue de cordão umbilical ⁽³⁰⁾.

2.2.4 - Tipos de doador:

Os doadores podem ser classificados da seguinte maneira: autólogo (próprio paciente), singênico (doador gemelar idêntico), doador aparentado e doador não aparentado ⁽¹⁾.

Um doador totalmente compatível é definido por compatibilidade 10/10 ou 8/8 baseada na tipagem HLA (Antígeno Leucocitário Humano) de alta resolução de Classe I (HLA-A, -B, -C) e Classe II (HLA-DRB1, -DQB1) ⁽¹⁾. Já um doador parcialmente compatível apresenta disparidades em, pelo menos, um antígeno ou um alelo em HLA-A, -B, -C, -DR ou -DQ ⁽¹⁾. Algumas disparidades HLA são consideradas permissivas, com o transplante apresentando resultados semelhantes aos realizados com doador HLA totalmente compatível ⁽³⁷⁾.

Doador haploidêntico é definido como um doador aparentado no qual somente um haplótipo do HLA é geneticamente idêntico ao do receptor. As

vantagens do TCTH haploidêntico incluem a disponibilidade de doador para quase todos os pacientes, maior rapidez na obtenção do enxerto e fácil acesso ao doador caso o receptor necessite de terapias celulares após o TCTH ^(1,30).

2.2.5 - Fontes de Células Tronco:

2.2.5.1 - Medula Óssea:

As células são coletadas da crista ilíaca posterior. O volume coletado deve ser ajustado para o peso do doador e do receptor, não devendo exceder a quantidade de 10-20 ml/Kg do doador ⁽⁷⁾. O valor mínimo de células nucleadas que deve ser coletado é de 2×10^8 /Kg do receptor ⁽³⁰⁾. Para evitar a diluição da medula óssea com sangue periférico, não deve ser aspirado um volume superior a 5 ml em cada aspiração ⁽⁷⁾. Após a coleta, a medula óssea é filtrada - a fim de remover gordura, espículas ósseas e debris celulares - e infundida diretamente no receptor por via intravenosa ^(7,30).

2.2.5.2 - Sangue periférico:

As células-tronco hematopoiéticas estão presentes em pequeno número no sangue periférico. Entretanto, em algumas situações, tais como após quimioterapia ou sob estímulo de fatores de crescimento, tais células migram da medula óssea para o sangue ⁽³⁰⁾. Uma vez no sangue periférico, as células-tronco podem ser coletadas por aférese ⁽³⁸⁾. Como exemplo de regime de mobilização, temos o uso de Fator Estimulante de Colônia de Granulócitos (G-CSF), na dose de 5-10 mcg/Kg/dia por 4-10 dias, associado ou não a quimioterapia ⁽³⁰⁾. Nos casos em que a mobilização com G-CSF \pm quimioterapia foi considerada insuficiente, pode ser utilizado Plerixafor, que bloqueia a ligação entre o receptor de quimocinas CXCR4 e o fator-1 α derivado de células estromais, facilitando a liberação das células-tronco da medula óssea para o sangue ^(1,30).

2.2.5.3 - Sangue de Cordão Umbilical:

As células são coletadas do cordão umbilical logo após o parto. São utilizadas principalmente em TCTH alogênico não aparentado e TCTH alogênico aparentado envolvendo crianças. Após a coleta, as células são criopreservadas ⁽³⁰⁾.

2.2.5.4 - Particularidades de cada fonte:

Em TCTH autólogo, dá-se preferência para células-tronco periféricas, devido a uma mais rápida reconstituição hematopoiética. Já no TCTH alogênico, as três fontes são utilizadas, cada uma delas apresentando vantagens e desvantagens ⁽¹⁾.

Células-tronco periféricas são associadas a pega mais rápida do enxerto, porém com maior risco de desenvolvimento de DECH crônica, quando comparadas às células de medula óssea ⁽³⁹⁾. O efeito adicional de enxerto contra malignidade associado à DECH crônica não se aplica a doenças benignas, com Anemia Aplásica Severa (AAS). Sendo assim, medula óssea é a primeira escolha como fonte para TCTH em pacientes com AAS ^(1,40,41).

Uma das vantagens da utilização de células de cordão umbilical seria a sua rápida disponibilidade, tornando-se uma boa opção quando o TCTH necessita ser realizado com urgência ^(1,7). Além disso, tal modalidade não oferece riscos às mães e aos doadores e apresenta baixíssima probabilidade de transmissão de infecções, especialmente por Citomegalovírus (CMV) ⁽⁷⁾. As unidades de sangue de cordão umbilical são selecionadas de acordo com a compatibilidade HLA e a celularidade. Alguns trabalhos demonstraram que o fator mais importante para a pega do enxerto é o número de células infundidas, sendo que um certo grau de disparidade HLA é permitido ^(42,43). Uma dose mínima de $2,5 - 3,0 \times 10^7$ de células nucleadas/Kg do receptor logo após a coleta ou $2,0 \times 10^7$ de células nucleadas/Kg do receptor no momento da infusão é recomendada. Quando o paciente é portador de AAS, uma dose maior é necessária, algo em torno de $4,0 \times 10^7$ de células nucleadas/Kg do receptor ⁽¹⁾. Para pacientes com intercorrências infecciosas graves prévias, células de sangue de cordão umbilical são menos vantajosas devido ao maior tempo

necessário para recuperação hematológica, bem como, para reconstituição imune pós TCTH ⁽²⁰⁾.

2.2.6 - Regimes de Condicionamento:

Para que um paciente possa ser submetido a TCTH alogênico, necessita ser preparado com um regime de condicionamento, o qual é constituído por quimioterapia somente ou por quimioterapia associada a radioterapia ⁽⁸⁾.

O condicionamento possui três objetivos:

- Criação de espaço: conceito um pouco controverso, que se originou da crença de que a célula progenitora imatura ocupa nichos definidos no estroma medular, dos quais obtém o suporte necessário para a diferenciação e proliferação. De acordo com essa teoria, as células progenitoras do receptor devem ser erradicadas a fim de que as células progenitoras do doador possam ter acesso a esses nichos ⁽⁷⁾.

- Imunossupressão: é necessária para prevenir a rejeição do enxerto pelas células do sistema imune do receptor ^(7,44). Obviamente, isso não é necessário em transplantes autólogos e singênicos. A necessidade de imunossupressão é diretamente proporcional ao grau de disparidades HLA. O risco de rejeição está aumentado em situações em que o receptor foi previamente sensibilizado contra antígenos de histocompatibilidade menor, como por exemplo, pela transfusão de múltiplos hemocomponentes antes do TCTH ⁽⁷⁾.

- Erradicação da doença: esse seria o principal objetivo para pacientes com malignidades ^(7,8,44).

Um estudo inicial, publicado em 1959, utilizou doses supra-letais de irradiação corporal total (TBI, do inglês *total body irradiation*), induzindo remissão em uma parcela de pacientes com doenças hematológicas malignas, porém às custas de substancial toxicidade e mortalidade não relacionada a recaída ⁽³⁹⁾. Desde então, significativos progressos foram realizados com a intenção de otimizar os regimes de

condicionamento, reduzindo a toxicidade sem, entretanto, comprometer os resultados⁽⁴⁴⁾.

Os regimes de condicionamento são classificados, de acordo com a sua intensidade, em mieloablativo, não mieloablativo e de intensidade reduzida.

2.2.6.1 - Condicionamento Mieloablativo:

Pode ser definido como a combinação de agentes que produzem pancitopenia severa e mieloablação dentro de 1-3 semanas após sua administração – a pancitopenia é de longa duração, irreversível e, na maioria das vezes, fatal, a menos que a hematopoiese seja restituída pela infusão de células progenitoras.⁽⁸⁾ O condicionamento mieloablativo está associado a maior toxicidade e mortalidade relacionada ao transplante (TRM – do inglês *transplant related mortality*), dependendo de variáveis como idade do paciente, idade do doador, presença de comorbidades, compatibilidade HLA entre doador e receptor, diferença entre o sexo do doador e do receptor, status da doença de base e tempo entre o diagnóstico e o TCTH^(1,8,45). Exemplos de condicionamento mieloablativo: TBI 12 Gy + Ciclofosfamida 120 mg/Kg; Busulfan 16 mg/Kg + Ciclofosfamida 120 mg/Kg⁽⁴⁴⁾.

A TRM após o condicionamento mieloablativo aumenta de acordo com a idade do receptor, e, antigamente, 50 anos era considerada idade limite para esse tipo de condicionamento⁽⁴⁶⁾.

2.2.6.2 - Condicionamento Não Mieloablativo:

Com o objetivo de reduzir toxicidade, tornando o TCTH uma terapia possível para pacientes mais velhos, criou-se o condicionamento não mieloablativo. Trata-se de um regime de condicionamento que provoca mínima pancitopenia e que, em tese, não necessitaria de resgate com células tronco hematopoiéticas⁽⁸⁾. São exemplos de condicionamento não mieloablativo: Fludarabina 150 mg/m² + Ciclofosfamida 30-60 mg/Kg, TBI 2Gy, TBI 1Gy^(8,44).

2.2.6.3 - Condicionamento de Intensidade Reduzida:

Constitui-se em uma categoria intermediária, não se enquadrando nas definições acima. Ele difere do condicionamento não mieloablativo – provoca citopenia, que pode ser prolongada, e necessita de resgate com células progenitoras ⁽⁸⁾. É possível que ocorra recuperação autóloga eventualmente, embora a duração da pancitopenia seja longa o suficiente para provocar morbidade e mortalidade consideráveis ⁽⁸⁾. Ainda, difere do condicionamento mieloablativo, já que as doses de agentes alquilantes e TBI são reduzidas em, pelo menos, 30%. Na maioria das vezes, os regimes de condicionamento de intensidade reduzida combinam Fludarabina com um agente alquilante em doses reduzidas – Fludarabina 150 mg/m² + Melfalan 140 mg/m² e Fludarabina 150 mg/m² + Busulfan 10 mg/Kg - ou Fludarabina com TBI em dose reduzida – Fludarabina 90 mg/m² + TBI 2Gy ^(7,8).

2.2.7 - Reconstituição Imune pós TCTH:

Após o condicionamento mieloablativo, o receptor enfrenta um período de neutropenia severa, cuja duração varia de acordo com a fonte de células utilizada – aproximadamente 2 semanas com células periféricas, 3 semanas com células de medula óssea e 4 semanas com células de sangue de cordão umbilical ⁽⁴⁷⁾. A recuperação de neutrófilos, monócitos e células NK (*Natural Killers*) é seguida pela recuperação de plaquetas e hemácias. Simultaneamente, o condicionamento mieloablativo, danifica as superfícies mucosas, permitindo que bactérias que habitam o trato digestivo passem a circular na corrente sanguínea. Consequentemente, complicações infecciosas no período imediato pós TCTH usualmente se apresentam como neutropenia febril, com severidade relacionada diretamente ao grau e duração da neutropenia ^(47,48).

Receptores de condicionamento não mieloablativo apresentam uma certa heterogeneidade no grau e na duração da pancitopenia. Em regimes com mínimas mielossupressão e toxicidade em mucosas, o risco de infecções no período imediato pós transplante é reduzido ^(47,48).

A recuperação linfocitária, em oposição à de outras linhagens hematopoiéticas que tipicamente ocorre em semanas, é um processo prolongado. A reconstituição imunológica requer, pelo menos, alguns meses e muitos pacientes continuam a apresentar alterações no sistema imune vários anos após o TCTH. Em geral, células NK são as primeiras a se recuperarem, seguidas por linfócitos T CD8+, linfócitos B e linfócitos T CD4+ ^(47,48).

Alguns modelos foram elaborados a fim de determinar o risco de complicações infecciosas de acordo com o período pós TCTH. Em um deles, são descritas 3 fases pós TCTH ⁽⁴⁷⁾:

- Fase 1 (pré pega do enxerto): neutropenia prolongada e quebras nas barreiras mucocutâneas resultam em risco elevado para bacteremias e infecções fúngicas por espécies de *Candida* e *Aspergillus*.

- Fase 2 (30-100 dias pós TCTH): infecções associadas, principalmente, a defeitos da imunidade celular. Além disso, existe também relação entre a presença de DECH (e conseqüente imunossupressão) e o desenvolvimento de infecções. Predominam infecções por herpes vírus, especialmente CMV, *Pneumocystis jiroveci* e *Aspergillus*.

- Fase 3 (>100 dias pós TCTH): durante essa fase, pacientes com DECH crônico e receptores de TCTH realizado com doadores alternativos são os que apresentam maior risco de adquirir infecções. Patógenos comuns são CMV, *Varicela zoster* e germes encapsulados.

2.2.8 - Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro:

DECH ocorre quando linfócitos T do doador reagem contra proteínas presentes no receptor, sendo as mais importantes as do HLA, as quais são codificadas pelo Complexo Maior de Histocompatibilidade e são altamente polimórficas ⁽⁴⁹⁾. Os genes do HLA estão localizados no braço curto do cromossomo 6 e são herdados em haplótipos – logo, dois irmãos possuem 25% de chance de serem HLA idênticos ⁽⁵⁰⁾.

As proteínas do HLA Classe I (A, B e C) são expressas em todas as células nucleadas do corpo, em maior ou menor densidade. Já as proteínas de Classe II (DR, DQ e DP) são primariamente expressas nas células hematopoiéticas (células B, células dendríticas e monócitos), entretanto sua expressão pode ser induzida em vários outros tipos celulares por injúria ou inflamação ⁽⁵¹⁾. A incidência de DECH aguda está diretamente relacionada ao grau de disparidade HLA entre doador e receptor ^(51,52,53).

DECH aguda foi definida, previamente, como aquela que ocorria até 100 dias após o TCTH, e a crônica a que se desenvolvia após esse período ^(54,55). Entretanto, essa classificação apresenta alguns problemas, visto que já foi descrita uma síndrome semelhante a DECH aguda, porém que ocorre após o D+100 em pacientes que receberam condicionamento de intensidade reduzida ou infusão de linfócitos do doador ^(7,51).

As manifestações clínicas da DECH aguda ocorrem em pele, trato gastrointestinal e fígado ⁽⁵⁶⁾. Em uma revisão, Martin *et al* relataram que, no início do quadro, 81% dos pacientes apresentavam manifestações cutâneas, 54% apresentavam envolvimento do trato gastrointestinal e 50% comprometimento hepático ⁽⁵⁴⁾.

A DECH crônica é a maior causa de mortalidade tardia pós TCTH não relacionada à recaída ⁽⁵⁷⁾. Idade avançada do receptor e história prévia de DECH aguda são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de DECH crônica. ⁽⁵⁸⁾ As manifestações clínicas são, usualmente, de natureza autoimune ⁽⁵¹⁾.

O tratamento, tanto da forma aguda, quanto crônica, é baseado em imunossupressão ^(7,51).

2.3 - Cistite Hemorrágica:

2.3.1 - Introdução:

Cistite Hemorrágica (CH) é uma complicação relativamente comum do TCTH Alogênico, estando associada a significativa morbidade, hospitalizações prolongadas e, até mesmo, a uma maior TRM ^(12,13). Sua incidência varia de 12% a 25,5% ^(14,15,16).

2.3.2 - Definição:

A CH é caracterizada por um processo inflamatório associado a hemorragia da mucosa vesical, provocando disúria e hematúria ^(17,18,59). De acordo com a intensidade da apresentação clínica, pode ser graduada da seguinte forma ⁽¹⁹⁾:

- Grau 1: hematúria microscópica.
- Grau 2: hematúria macroscópica.
- Grau 3: hematúria macroscópica com coágulos.
- Grau 4: hematúria macroscópica com coágulos e alteração da função renal secundária à obstrução do trato urinário.

A presença de disúria ou dor em baixo ventre (ou ambas) é um critério adicional aplicável a todos os graus de CH ⁽⁶⁰⁾.

2.3.3 - CH Precoce:

A CH precoce desenvolve-se durante ou logo após o término (até 72h após) do regime de condicionamento contendo altas doses de certos quimioterápicos, tais como Busulfan e, especialmente, Ciclofosfamida ^(20,21,22,23). A incidência de CH em pacientes expostos a Ciclofosfamida está diretamente relacionada à dose

administrada, podendo chegar a 75% em pacientes que receberam altas doses por via intravenosa na ausência de uroproteção ⁽²⁴⁾.

A Ciclofosfamida é uma pró-droga a qual é transformada em seus metabólitos ativos Mostarda Fosforamida e Acroleína pelo complexo enzimático Citocromo P-450 no fígado ⁽⁶¹⁾. O dano urotelial ocorre por contato direto da acroleína com o urotélio, provocando edema, ulceração, neovascularização, hemorragia e necrose ⁽⁶²⁾.

Atualmente, a CH precoce é pouco observada devido ao uso rotineiro de hiper-hidratação e administração de 2-mercaptoetano sulfonato sódico – Mesna - em pacientes que recebem altas doses de Ciclofosfamida ⁽⁶³⁾. A Mesna pode prevenir a ocorrência de CH através da ligação de seu grupo sulfidril ao metabólito tóxico acroleína ^(64,65). O produto resultante desta reação, um tioéter inerte, passa inocuamente pela urina, não produzindo, portanto, dano ao urotélio ⁽⁶⁶⁾.

2.3.4 - CH tardia:

A CH tardia ocorre a partir do terceiro dia após o TCTH ⁽⁶⁷⁾ e sua etiologia, geralmente, é multifatorial ⁽¹⁴⁾. Vários fatores de risco foram associados com o desenvolvimento de CH tardia, dentre eles: DECH aguda, receptor do sexo masculino, condicionamento mieloablativo, disparidades HLA, doadores não relacionados e infecção por vírus urotrópicos, tais como BK vírus (BKV), JC vírus (JCV), Citomegalovírus (CMV) e Adenovírus (ADV) ^(14,15,16,25,26,27,28).

Leung *et al* sugeriram um modelo de desenvolvimento para CH tardia, constituído de 3 fases ⁽⁶⁸⁾.

- Fase 1: agressão do epitélio urotelial por quimioterapia e radioterapia, proporcionando um ambiente permissivo para a replicação viral.
- Fase 2: reativação viral em um contexto de imunossupressão.
- Fase 3: Após a pega do enxerto, o epitélio urotelial é agredido por linfócitos do doador, com conseqüente destruição tecidual.

O BKV, membro da família Polyomaviridae, foi isolado pela primeira vez na urina de um paciente transplantado renal em 1971 ⁽⁶⁹⁾. É um vírus DNA, não encapsulado, altamente prevalente em adultos saudáveis, com até 90% de soropositividade ⁽¹⁴⁾. A infecção primária ocorre, na maioria das vezes, em uma idade jovem (50% de soropositividade aos 10 anos de idade), podendo ser assintomática ou associada a febre e sintomas respiratórios ^(14,25). Após, o vírus permanece latente no hospedeiro - nos rins, no epitélio urotelial e em outros órgãos - podendo ser reativado durante períodos de imunossupressão ^(14,59).

A associação entre virúria (presença do vírus na urina) por BKV e CH foi descrita primeiramente em 1986 ⁽⁷⁰⁾. Leandro *et al* demonstraram que somente a virúria em si não é fator de risco independente para CH, entretanto a interação entre virúria e outros aspectos, como intensidade do condicionamento e o tipo de doador, elevaria a probabilidade de desenvolvimento de CH ⁽¹⁴⁾. Embora a determinação da carga viral do BKV no sangue (viremia) seja menos sensível que a virúria, alguns dados sugerem ser a viremia mais específica que a virúria para o surgimento de CH ^(71,72).

O JCV, também um membro da família Polyomaviridae, é um vírus DNA de cadeia dupla e infecta a grande maioria da população (50-90%) durante a infância ^(73,74), por várias rotas de transmissão: fecal-oral, respiratória, transplacentária e através de transfusões sanguíneas ou fluído seminal ^(75,76). Após a infecção primária, o vírus entra em um período de latência em uma variedade de tecidos, incluindo células tubulares renais, medula óssea e sistema nervoso central ⁽⁷⁷⁾. Poucos trabalhos avaliaram a prevalência de infecção por JCV após TCTH alogênico. Ewa *et al* encontraram JCV na urina de apenas 4 (3,9%) dos 102 pacientes pediátricos avaliados em seu estudo ⁽¹⁶⁾.

O CMV é um herpes vírus humano que pode infectar vários órgãos e sistemas, como cólon, fígado, pulmões, rins, olhos e sistema nervoso central. ⁽²⁸⁾ A infecção primária é seguida por um período de latência ⁽⁷⁸⁾ e ocorre em um paciente com sorologia CMV IgG negativa, enquanto que a reativação acontece quando o paciente, ou o doador, é sabidamente positivo para CMV IgG ⁽⁷⁸⁾. Alguns estudos ^(28,79) sugerem que infecção por CMV seja fator de risco para o desenvolvimento de CH tardia em receptores de TCTH alogênico. Tal fato não foi

confirmado por Lunde *et al*, cujo estudo demonstrou que a taxa de reativação de CMV foi semelhante entre casos e controles ⁽¹⁵⁾.

A CH pós TCTH por ADV é mais frequente no Japão que em outros países ^(19,72,80). Geralmente, a infecção primária ocorre na infância e o vírus permanece latente no trato genitourinário ^(12,13). Vários estudos retrospectivos japoneses associaram DECH aguda e crônica ao desenvolvimento de CH por ADV ^(81,82,83). Aparentemente, o vírus não é detectado na urina de indivíduos saudáveis, replicando-se no trato genitourinário apenas durante períodos de imunossupressão, provocando inflamação local e consequente desenvolvimento de CH ⁽²⁶⁾. Em um estudo retrospectivo, ADV foi isolado na urina de 60% dos pacientes que desenvolveram CH – destes, em 85%, o sorotipo identificado foi o 11 ⁽⁸²⁾.

2.3.5 - Tratamento:

2.3.5.1 - Medidas de suporte:

Medidas de suporte incluem hiper-hidratação, diurese forçada (provocada pelo uso de diuréticos de alça) e instalação de sonda vesical de demora com irrigação contínua ou intermitente ^(16,84). Transfusões de concentrado de hemácias e de plaquetas podem ser necessárias a fim de manter nível de hemoglobina e contagem plaquetária acima de 8 g/l e $50 \times 10^9/l$ respectivamente ^(84,85).

2.3.5.2 - Terapia antiviral:

Cidofovir é um inibidor da DNA polimerase viral ⁽⁸⁶⁾ o qual, *in vitro*, demonstrou uma ampla atividade antiviral ^(87,88). Apesar de sua modesta atividade *in vitro*, é a droga mais frequentemente usada para bloquear a replicação do BKV ^(89,90). Em um estudo retrospectivo do *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT), 57 pacientes com CH por BKV receberam tratamento com Cidofovir. Melhora clínica ou resolução da CH foi evidenciada em 79% da amostra. Efeitos

adversos relacionados ao tratamento, principalmente nefrotoxicidade, foram evidenciados em 32% dos pacientes tratados ⁽²⁹⁾. Além disso, Cidofovir também mostrou-se efetivo contra ADV e JCV ⁽¹⁶⁾.

Bridges *et al* relataram o caso de um paciente com CH por BKV refratária a vários tratamentos o qual recebeu instilação intravesical de Cidofovir, atingindo remissão do quadro ⁽⁹¹⁾. O mesmo tratamento foi descrito em outro trabalho, em que 4 pacientes pediátricos com CH por BKV também apresentaram resposta completa à administração de Cidofovir intravesical ⁽⁹²⁾.

Ganciclovir é um agente virustático que inibe a replicação viral competindo com a deoxiguanosina trifosfato como substrato para a DNA polimerase viral. ⁽⁹³⁾ Resistência é mediada por mutações nos genes que codificam ambas as enzimas ⁽⁹⁴⁾. Tem sido usado extensivamente para tratar doença por CMV. ⁽⁹⁵⁾ Além disso, mostrou ser efetivo no tratamento de CH por ADV ^(96,97). A dose usual é de 5 mg/Kg duas vezes ao dia por 14 dias. O principal efeito colateral da medicação é mielossupressão ⁽⁷⁸⁾.

Foscarnet também é um agente virustático e age através da inibição da DNA polimerase viral ⁽⁹³⁾. Um estudo avaliou 194 pacientes pós TCTH alogênico aparentado os quais foram tratados para doença por CMV ou receberam tratamento preemptivo por reativação do CMV com Ganciclovir e que falharam à terapia, seja por ausência de resposta ou por mielotoxicidade. Tais pacientes foram, então, tratados com Foscarnet. Destes, 52% dos que apresentavam doença por CMV e 90% dos que receberam tratamento preemptivo responderam ao tratamento com Foscarnet ⁽⁹⁸⁾. Portanto, Foscarnet pode ser considerado uma droga alternativa no tratamento do CMV resistente ao Ganciclovir.

Ciprofloxacina apresentou atividade *in vitro* contra BKV e reduziu a taxa de replicação *in vivo* do BKV, demonstrando ser eficaz e seguro como profilaxia de CH por BKV pós TCTH alogênico ^(68,99). Toptatas *et al* relataram, em seu trabalho, 3 casos de CH por BKV que atingiram resposta clínica completa após tratamento prolongado com Levofloxacina (4-8 semanas), com decréscimo superior a 90% da carga viral na urina ⁽¹⁰⁰⁾. Tais estudos demonstram o papel das quinolonas na profilaxia e no tratamento da CH por BKV.

2.3.5.3 - Oxigenoterapia Hiperbárica:

O papel da Oxigenoterapia Hiperbárica (OTH) no reparo do epitélio urotelial foi previamente demonstrado no tratamento de cistite intersticial e CH induzida por irradiação ^(101,102). Especula-se que o mecanismo de ação da OTH na mucosa vesical lesada após irradiação seja provavelmente o mesmo que na CH pós TCTH e incluiria indução da angiogênese, aumento da concentração de fibroblastos, indução do reparo tecidual e redução do edema, da necrose e do infiltrado inflamatório ⁽¹⁰³⁾. O elevado gradiente de oxigênio entre o urotélio hipoxêmico danificado e os tecidos circundantes saudáveis estimula o acúmulo de macrófagos e a produção de fatores de crescimento pró angiogênicos derivados de macrófagos ⁽¹⁰⁴⁾. Em uma série retrospectiva de casos, OTH foi realizada em 14 episódios de CH em pacientes pediátricos pós TCTH. Todos os pacientes apresentaram CH grau 2-4, sendo que 5 deles haviam recebido tratamento prévio com Prostaglandinas. O tratamento consistiu em sessões diárias de OTH, com remissão ocorrendo em 78,5% dos pacientes após 17 dias em média (4-58 dias) ⁽⁸⁴⁾. Em um outro estudo, 16 pacientes adultos com CH por BKV pós TCTH alogênico foram tratados com OTH. 94% deles atingiram remissão completa após 13 dias de tratamento em média ⁽¹⁰⁵⁾.

2.3.5.4 - Infusão de Células Mesenquimais:

As Células Mesenquimais (CM) foram descritas em primeira vez em 1968 por Friedenstein *et al* ⁽¹⁰⁶⁾. Tais células podem se diferenciar em diversos tecidos, incluindo tecido ósseo, cartilaginoso e adiposo, *in vitro* e *in vivo* ^(107,108,109). Possuem baixa imunogenicidade e ainda efeitos imunomoduladores ⁽¹¹⁰⁾ – afetam quase todas as células do sistema imune, incluindo Linfócitos B e T, Células Dendríticas e Células *Natural Killers* ⁽¹¹¹⁾. A infusão de CM em humanos mostrou-se segura, sem evidência de toxicidade aguda ou formação de tecido ectópico ^(112,113).

Devido às suas propriedades, podem ser utilizadas no tratamento de DECH aguda e crônica e de CH pós TCTH alogênico, além de desordens autoimunes, como Doença Inflamatória Intestinal ⁽¹¹⁰⁾. Em uma série de 12 pacientes com CH severa pós TCTH alogênico tratados com infusão de CM, 8 pacientes apresentaram importante melhora, com desaparecimento da hematúria macroscópica após, em

média, 3 dias (1-14 dias) ⁽¹¹⁰⁾. Em um outro trabalho, 5 pacientes apresentaram resolução da CH após infusão de CM ⁽¹¹⁴⁾.

2.3.5.5 - Estrogênio:

Estrogênio tem propriedades antiinflamatórias e foi utilizado de forma bem sucedida para tratamento de CH secundária a quimio e radioterapia pela primeira vez em 1990 ⁽¹¹⁵⁾. São poucos os relatos do uso de estrogênio no tratamento de CH pós TCTH. A administração endovenosa seguida de dose de manutenção por via oral parece ser mais efetiva no controle dos sintomas do que tratamento por via oral apenas ^(116,117,118). Efeitos adversos foram raros, entretanto casos de toxicidade hepática com necessidade de descontinuação da droga foram relatados ⁽¹¹⁸⁾.

2.3.5.6 - Fatores de Coagulação:

Fator VII Recombinante Ativado (rFVIIa) possui um efeito hemostático, levando a formação de trombina e de um tampão hemostático ⁽⁵⁹⁾. rFVIIa foi avaliado em um ensaio clínico randomizado envolvendo 26 pacientes com CH. Diferentes doses de rFVIIa (80 e 160 mcg/Kg) foram comparadas com placebo. Uma redução do sangramento foi observada com a dose de 80 mcg/Kg, mas não com a dose de 160 mcg/Kg ⁽¹¹⁹⁾.

O uso de Fator XIII foi avaliado em duas pequenas séries de casos. Sakuma *et al* descreveram o tratamento de 4 crianças com CH severa pós TCTH ou quimioterapia de altas doses. Os pacientes receberam entre 20 e 230 UI/Kg de Fator XIII – todos apresentaram remissão completa do sangramento ⁽¹²⁰⁾. Em uma outras série, 4 pacientes adultos com CH pós TCTH receberam 50 UI/Kg de Fator XIII, sendo que, em 3 deles, houve cessação da hemorragia ⁽¹²¹⁾.

2.3.5.7 - Instilações Intravesicais:

Prostaglandina sabidamente estimula a agregação plaquetária e, além disso, provoca contração do músculo detrusor da bexiga ⁽⁵⁹⁾. Algumas séries de casos, especialmente em pacientes adultos com CH pós TCTH, avaliaram diferentes doses e vias de administração de Prostaglandina E2 (PGE2), com resultados semelhantes. Instilação intravesical de PGE2 nas doses de 750 mcg ou 500 mcg induziram resolução dos sintomas em 80-100% dos pacientes ^(122,123). Em crianças, um estudo identificou, em uma população de 1217 pacientes transplantados, 44 casos de CH. A eficácia da PGE2 foi comparada à da OTH, concluindo-se que esta última foi mais eficaz no controle da hematúria ⁽⁸⁴⁾.

Irrigação da bexiga com Sais de Alumínio é uma medida relativamente comum usada para o tratamento de CH refratária a outras terapias em crianças e adultos ⁽⁵⁹⁾. Tal substância, quando administrada em uma concentração de 0,5-1% por meio de irrigação vesical contínua, provoca a precipitação de proteínas de superfície e reduz a permeabilidade capilar, provocando, conseqüentemente, diminuição do processo inflamatório ⁽¹²⁴⁾. Um estudo randomizado avaliou os efeitos do Alumínio no controle da CH. Quando comparada à PGE2 intravesical, a irrigação vesical contínua com Alumínio pareceu ser tão efetiva quanto aquela para reduzir o sangramento urinário ⁽¹²⁵⁾. No contexto de TCTH alogênico, em uma série de casos retrospectiva, somente 1 dos 6 pacientes tratados apresentou resposta à instilação de Alumínio ⁽¹²⁶⁾. Encefalopatia é um evento adverso importante associado ao tratamento, sendo mais frequente na presença de insuficiência renal ^(59,127).

A instilação intravesical de Formalina foi, inicialmente, realizada no final da década de 60 em pacientes com CH induzida por radioterapia, com taxas de sucesso superiores a 90% ⁽¹²⁸⁾. Tal substância provoca a precipitação de proteínas na mucosa da bexiga e oclui telangiectasias teciduais ⁽⁵⁹⁾. A concentração de Formalina utilizada é variável importante no tratamento - 75% dos pacientes apresentam efeitos adversos quando uma solução a 10% é utilizada, enquanto que, com o uso de soluções a 1-2%, complicações são raras ⁽¹²⁹⁾. Efeitos locais, como fibrose irreversível do trato urinário, perfuração vesical, insuficiência renal e toxicidade sistêmica em miocárdio e sistema nervoso central são algumas das complicações descritas ⁽⁵⁹⁾. Em um estudo publicado recentemente, 4 crianças com

CH grau 3-4 por BKV, previamente tratadas com Cidofovir intravenoso e intravesical sem resposta satisfatória, foram submetidas a instilação de Formalina. O sangramento foi controlado em todos os casos ⁽⁹²⁾.

2.3.5.8 - Tratamentos Cirúrgicos:

A aplicação intravesical de cola de fibrina foi utilizada para manejo de CH tardia grau 4 pós TCTH em um paciente de 11 anos. Por meio de intervenção endoscópica, locais com sangramento ativo foram cauterizados e cola de fibrina foi aplicada nas porções lesadas da mucosa. A hematúria resolveu-se após o procedimento ⁽¹³⁰⁾. Uma possível complicação dessa técnica seria a obstrução dos ureteres secundária a aplicação de cola de fibrina nos orifícios ureterais ⁽⁵⁹⁾.

Embolização seletiva das artérias vesicais já havia sido utilizada no tratamento de CH secundária a radioterapia, neoplasia e trauma ⁽¹³¹⁾. Uma paciente de 21 anos com CH severa por BKV pós TCTH alogênico, refratária a várias medidas terapêuticas, foi submetida a embolização seletiva de ambas as artérias vesicais superiores sob anestesia local. A fim de localizar as artérias hipogástricas, realizou-se uma angiografia do segmento aorto-ilíaco através de cateterização retrógrada da artéria femoral direita. Subsequentemente, cateterização seletiva das artérias hipogástricas foi realizada a fim de identificar as artérias vesicais. Hipervascularização maciça da bexiga foi observada. Cateterização super-seletiva das artérias vesicais superiores foi então realizada. Após o procedimento, uma nova angiografia foi realizada, evidenciando redução significativa da vascularização vesical. A paciente apresentou diminuição da hematúria, porém cessação do sangramento somente foi possível após um segundo procedimento ⁽¹³²⁾.

Em um outro trabalho, 10 pacientes com CH tardia pós TCTH foram submetidos a embolização seletiva das artérias ilíacas internas, a fim de reduzir a hipervascularização da bexiga. Oito pacientes atingiram resposta completa, 6 após o primeiro tratamento de embolização e 2 após o segundo. Os outros 2 pacientes restantes não obtiveram resposta ⁽¹³³⁾. A complicação mais comum da embolização das artérias ilíacas internas é dor glútea ⁽⁵⁹⁾. Necrose da bexiga também foi relatada após o procedimento ⁽¹³⁴⁾.

Pressão hidrostática intravesical é aplicada através do enchimento da bexiga com solução salina ou por meio da introdução de um balão na bexiga, o qual é inflado com uma pressão de, aproximadamente, 25 cm H₂O acima da pressão diastólica do paciente e deixado ali durante 6 horas ⁽¹³⁵⁾. Usualmente, o controle da hematúria é imediato, porém de curta duração. O tamponamento temporário não causa alterações na fisiologia vesical ou nos níveis de creatinina ⁽¹³⁶⁾. Uma potencial complicação é a ruptura da bexiga ⁽⁵⁹⁾.

Ocasionalmente, um quadro clínico muito severo de CH pode se desenvolver, havendo falha no controle do sangramento com os tratamentos conservadores disponíveis e, mais importante, risco de morte ao paciente devido à hemorragia incontrolável e à insuficiência renal secundária à obstrução do trato urinário ⁽⁵⁹⁾. Cistectomia seria o passo final no manejo da CH severa refratária. Dá-se preferência à cistectomia parcial, com preservação da uretra e do colo vesical, permitindo uma possível reconstrução cirúrgica no futuro ⁽¹³⁷⁾.

3 – OBJETIVOS

3.1 - Objetivo Primário:

Descrever os fatores de risco associados ao desenvolvimento de CH nos pacientes submetidos a TCTH Alogênico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

3.2 – Objetivos Secundários:

- Descrever a incidência de CH nos pacientes submetidos a TCTH Alogênico.

- Caracterizar o TCTH quanto ao condicionamento utilizado (mieloablativo x não mieloablativo x intensidade reduzida) e tipo de doador (aparentado x não aparentado), já que TCTH com condicionamento mieloablativo e doador não aparentado foram descritos como fatores de risco para desenvolvimento de CH em estudos anteriores.

- Caracterizar a CH quanto à apresentação clínica (graus 1, 2, 3 ou 4), classificação (precoce x tardia), etiologia e desfecho (remissão x óbito).

- Descrever a incidência de DECH aguda, visto que desenvolvimento de DECH foi associado a maior incidência de CH em estudos prévios.

- Avaliar o impacto da CH na sobrevida global dos pacientes.

4 – JUSTIFICATIVA

A CH é uma complicação do TCTH com graus variáveis de apresentação clínica, estando associada a grande morbidade nos casos mais severos. Estudos prévios descreveram vários fatores de risco para tal patologia, assim como inúmeros tratamentos.

Devido ao grande volume de transplantes já realizados em nosso Serviço, torna-se necessário, portanto, avaliar quais fatores estão associados ao desenvolvimento de CH, bem como o impacto desta complicação nos resultados do TCTH alogênico.

5 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C *et al.* Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 1037-1056.
- 2 - Giralt S. Allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: lessons learned to date. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007; 7: S102-S104.
- 3 - Oliansky DM, Rizzo JD, Aplan PD *et al.* The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myeloid leukemia in children: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 1-25.
- 4 - Dreger P, Corradini P, Kimby E *et al.* Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007; 21: 12-17.
- 5 - de Witte T, Suciú S, Brand R, Muus P, Kroger N. Autologous stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2007; 44: 274-277.
- 6 - Davies JK, Guinan EC. An update on the management of severe idiopathic aplastic anaemia in children. *Br J Haematol* 2007; 136: 549-564.
- 7 - Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. Hematopoietic Stem cell Transplantation. 6th Edition. Genoa: Forum Service Editore; 2012.
- 8 - Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V *et al.* Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1628-1633.
- 9 - Aschan J. Risk assessment in hematopoietic stem cell transplantation: conditioning. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20: 295-310.
- 10 - Leather HL, Wingard JR. Infections following hematopoietic stem cell transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 483-520.

- 11 - Fraser CJ, Scot BK. The management and outcome of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2007; 138: 131-145.
- 12 - Sencer SF, Haake RJ, Weisdorf DJ. Hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation: Risk factors and complications. *Transplantation* 1993; 56: 875-879.
- 13 - Seber A, Shu XO, Defor T, Sencer S, Ramsay N. Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 35-40.
- 14 - Silva LP, Patah PA, Saliba RM, Szewczyk NA, Gilman L, Neumann J *et al.* Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica* 2010; 95:1183-1190.
- 15 - Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q, Cohn CS, Reding M, Bejanyan N *et al.* Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transplant advance online publication* 2015; doi:10.1038/bmt.2015.162.
- 16 - Gorczynska E, Turkiewicz D, Rybka K, Toporski F, Kalwak K, Dyla A *et al.* Incidence, Clinical Outcome and Management of Virus-Induced Hemorrhagic Cystitis in Children and Adolescents after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 797-804.
- 17 - Lee GW, Lee JH, Choi SJ, Kim S, Seol M, Kim WK *et al.* Hemorrhagic cystitis following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 191-195.
- 18 - Trotman J, Nivison-Smith I, Dodds A. Hemorrhagic cystitis: Incidence and risk factors in a transplant population using hyperhydration. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 797-801.
- 19 - Bedi A, Miller CB, Hanson JL, Goodman S, Ambinder RF, Charache P *et al.* Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1103-1109.
- 20 - George P. Haemorrhagic cystitis and cyclophosphamide. *Lancet* 1963; 2: 942.

- 21 - Shepherd JD, Pringle LE, Barnett MJ, Klingemann HG, Reece DE, Phillips GL. Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2016-2020.
- 22 - Millard RJ. Busulfan-induced haemorrhagic cystitis. *Urology* 1981; 18: 143-144.
- 23 - Pode D, Pearlberg S, Steiner D. Busulfan-induced haemorrhagic cystitis. *J Urol* 1983; 130: 347-348.
- 24 - Korkmaz A, Oter S, Deveci S, Goksoy C, Bilgic H. Prevention of further cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis by hyperbaric oxygen and mesna in guinea pigs. *J Urol* 2001; 166: 1119-1123.
- 25 - Hayden RT, Gu Z, Liu W, Lovins R, Kasow K, Woodard P *et al.* Risk factors for hemorrhagic cystitis in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2015; 17: 234-241.
- 26 - Mori Y, Miyamoto T, Kato K, Kamezaki K, Kuriyama T, Oku S *et al.* Different Risk Factors Related to Adenovirus- or BK Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis following Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 458-465.
- 27 - Erard V, Storer B, Lawrence C, Nollkamper J, Huang ML, Limaye A *et al.* BK Virus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Frequency, Risk Factors and Association with Postengraftment Hemorrhagic Cystitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1861-1865.
- 28 - Han TT, Xu LP, Liu DH, Liu KY, Fu HX, Zhao XY *et al.* Cytomegalovirus is a potential risk factor for late-onset hemorrhagic cystitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2014; 89: 55-61.
- 29 - Cesaro S, Hirsch HH, Faraci M, Owoc-Lempach J, Beltrame A, Tendas A *et al.* Cidofovir for BK Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis: A Retrospective Study. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 233-240.

30 - Antin JH, Raley DY. Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation. Second Edition. New York: Cambridge University Press; 2013.

31 - Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; 292: 1366-1369.

32 - Pasquini MC, Zhu X. Current uses and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: 2014 CIBMTR Summary Slides. Available at: <http://www.cibmtr.org>.

33 - Chaidos A, Kanfer E, Apperley JF. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: disease and disease stage. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20: 125-154.

34 - Baccarani M, Saglio G, Goldman J et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2006; 108: 1809-1820.

35 - Urbano-Ispizua A. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: stem cell source. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20: 265-280.

36 - Petersdorf EW. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: histocompatibility. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20: 155-170.

37 - Ferrara GB, Bacigalupo A, Lamparelli T, Lanino E, Delfino L, Morabito A et al. Bone marrow transplantation from unrelated donors: the impact of mismatches with substitutions at position 116 of the human leukocyte antigen class I heavy chain. *Blood* 2001; 98: 3150-3155.

38 - Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT. Williams Hematology. Eighth Edition. New York: The McGraw-Hill Companies; 2010.

39 - Thomas ED, Lochte HL Jr, Cannon JH, Sahler OD, Ferrebee JW. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest* 1959; 38: 1709-1716.

40 - Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JC, Bacigalupo A, Bredeson CN, Bullorsky E et al. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood

progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood* 2007; 110: 1397-1400.

41 - Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014; 99: 811-820.

42 - Gluckman E, Ruggeri A, Volt F, Cunha R, Boudjedir K, Rocha V. Milestones in umbilical cord blood transplantation. *Br J Haematol* 2011; 154: 441-447.

43 - Gluckman E, Rocha V, Arcese W, Michel G, Sanz G, Chan KW *et al.* Factors associated with outcomes of unrelated cord blood transplant: Guidelines for donor choice. *Exp Hematol* 2004; 32: 397-407.

44 - Pingali SR, Champlin RE. Pushing the envelope – nonmyeloablative and reduced intensity preparative regimens for allogeneic hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 1157-1167.

45 - Sorror ML, Giralt S, Sandmaier BM, de Lima M, Shahjahan M, Maloney DG *et al.* Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood* 2007; 13: 4606-4613.

46 - Jamieson CH, Amylon MD, Wong RM, Bljme KG. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission using fractionated total-body irradiation and high-dose etoposide: a 15-year experience. *Exp Hematol* 2003; 10: 981-986.

47 - Mackall C, Fry T, Gress R, Peggs K, Soterik J, Toubert A. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 457-462.

48 - Storek J. Immunological reconstitution after hematopoietic cell transplantation – its relation to the contents of the graft. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: 583-597.

- 49 - Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 139-170.
- 50 - Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354: 1813-1826.
- 51 - Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-Host Disease. *Lancet* 2009; 373: 1550-1561.
- 52 - Loiseau P, Busson M, Balere ML, Dormoy A, Bignon JD, Gagne K *et al.* HLA association with hematopoietic stem cell transplantation outcome: the number of mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1 or DQB1 is strongly associated with overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 965-974.
- 53 - Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, Devine SM, Klein JL, Weisdorf D *et al.* Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998; 92: 2303-2314.
- 54 - Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Anasetti C, Appelbaum FR *et al.* A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood* 1990; 76: 1464-1472.
- 55 - Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, Appelbaum F, Badger C, Bearman S *et al.* Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hemat* 1991; 28: 250-259.
- 56 - Rocha V, Franco RF, Porcher R, Bittencourt H, Silva Jr WA, Latouche A *et al.* Host defense and inflammatory gene polymorphisms are associated with outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100: 3908-3918.
- 57 - Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn JY *et al.* Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002; 100: 406-414.

- 58 - Carlens S, Ringden O, Remberger M, Lonnqvist B, Hagglun H, Klaesson S *et al.* Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 755-761.
- 59 - Harkensee C, Vasdev N, Gennery AR, Willetts IE, Taykor C. Prevention and management of BK-virus associated haemorrhagic cystitis in children following haematopoietic stem cell transplantation – a systematic review and evidence-based guidance for clinical management. *Br J Haematol* 2008; 142: 717-731.
- 60 - Bogdanovic G, Priftakis P, Giraud G, Dalianis T. A Related Donor and Reduced Intensity Conditioning Reduces the Risk of Development of BK Virus-positive Haemorrhagic Cystitis in Allogeneic Haematopoietic Stem Cell-transplanted Patients. *Anticancer Res* 2006; 26: 1311-1318.
- 61 - Kanat O, Kurt E, Yalcinkaya U, Evrensel T, Manavoglu O. Comparison of uroprotective efficacy of mesna and amifostine in Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in rats. *Indian J Cancer* 2006; 43:12-15.
- 62 - Cox PJ. Cyclophosphamide cystitis – Identification of acrolein as the causative agent. *Biochem Pharmacol* 1979; 28: 2045-2049.
- 63 - Khojasteh NH, Zakerina M, Ramzi M, Haghshenas M. A new regimen of MESNA (2-mercaptoethanesulfonate) effectively prevents cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplant recipients. *Transplant Proc* 2000; 32:596.
- 64 - Vieira MM, Brito GAC, Belarmino-Filho JN, Macedo FYB, Nery EA, Cunha FQ *et al.* Use of dexamethasone with mesna for the prevention of ifosfamide-induced hemorrhagic cystitis. *Int J Urol* 2003; 10: 595-602.
- 65 - Haldar S, Dru C, Bhowmick NA. Mechanisms of hemorrhagic cystitis. *AmJ Clin Exp Urol* 2014; 2: 199-208.
- 66 - Brock N, Pohl J. The development of mesna for regional detoxification. *Cancer Treat Rev* 1983; 10: 33-43.

- 67 - Xu LP, Zhang HY, Huang XJ, Liu KY, Liu DH, Han W. Hemorrhagic cystitis following hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, Risk Factors and association with CMV reactivation and graft-versus-host disease. *Chin Med J* 2007; 120: 1666-1671.
- 68 - Leung AYH, Chan MTL, Yuen KY, Cheng VCC, Chan KH, Wong CLP *et al.* Ciprofloxacin Decreased Polyoma BK Virus Load in Patients Who Underwent Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 528-537.
- 69 - Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (BK) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971; 297:1253-1257.
- 70 - Arthur RR, Shah KV, Baust SJ, Santos GW, Saral R. Association of BK Viruria with Hemorrhagic Cystitis in Recipients of Bone Marrow Transplants. *N Engl J Med* 1986; 315: 230-234.
- 71 - Erard V, Kim HW, Corey L, Limaye A, Huang ML, Myerson D *et al.* BK DNA viral load in plasma: evidence for an association with hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2005; 106: 1130-1132.
- 72 - Cesaro S, Facchin C, Tridello G, Messina C, Calore E, Biasolo MA *et al.* A prospective study of BK-virus-associated haemorrhagic cystitis in paediatric patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 363-370.
- 73 - Markowitz RB, Thompson HC, Mueller JF, Cohen JA, Dynan WS. Incidence of BK virus and JC virus viruria in human immunodeficiency virus-infected and – uninfected subjects. *J Infect Dis* 1993; 167: 13-20.
- 74 - Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C *et al.* Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis* 2009; 199: 837-846.
- 75 - Taguchi F, Nagaki D, Salto M, Haruyama C, Iwasaki K. Transplacental transmission of BK virus in human. *Jpn J Microbiol* 1975; 19: 395-398.

76 - Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, Gaudreault-Keener M, Schnitzler MA, Major EO *et al.* Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia. *Am J Transplant* 2005; 5: 2213-2221.

77 - Tan CS, Dezube BJ, Bhargava P, Autissier P, Wuthrich C, Miller J *et al.* Detection of JC virus DNA and proteins in the bone marrow of HIV-positive and HIV-negative patients: implications for viral latency and neurotropic transformation. *J Infect Dis* 2009; 199: 881-888.

78 - Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A *et al.* Management of cytomegalovirus infection in haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2013; 162: 25-39.

79 - Bielorai B, Shulman LM, Rechavi G, Toren A. CMV reactivation induced BK virus-associated late onset hemorrhagic cystitis after peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 613-614.

80 - Azzi A, Fanci R, Bosi A, Ciappi S, Zakrzewska K, de Santis R *et al.* Monitoring of polyomavirus BK viruria in bone marrow transplantation patients by DNA hybridization assay and by polymerase chain reaction: an approach to assess the relationship between BK viruria and hemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 235-240.

81 - Miyamura K, Takeyama K, Kojima S, Minami S, Matsuyama K, Morishima Y *et al.* Hemorrhagic cystitis associated with urinary excretion of adenovirus type 11 following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 533-535.

82 - Akiyama H, Kurosu T, Sakashita C, Inoue T, Mori Si, Ohashi K *et al.* Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1325-1330.

83 - Yamamoto R, Kusumi E, Kami M, Yuji K, Hamaki T, Saito A *et al.* Late hemorrhagic cystitis after reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation (RIST). *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 1089-1095.

84 - Cesaro S, Brugiolo A, Faraci M, Uderzo C, Rondelli R, Favre C, Zecca M. Incidence and treatment of hemorrhagic cystitis in children given hematopoietic stem cell transplantation: a survey from the Italian association of pediatric hematology oncology-bone marrow transplantation group. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 925-931.

85 - Gaziev J, Paba P, Miano R, Germani S, Sodani P, Bove P. Late-Onset Hemorrhagic Cystitis in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Thalassemia and Sickle Cell Anemia: A Prospective Evaluation of Polyoma (BK) Virus Infection and Treatment with Cidofovir. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 662-671.

86 - Pinto M, Dobson S. BK and JC virus: A review. *J Infec* 2014; 68: S2-S8.

87 - Andrei G, Snoeck R, Vandeputte M, De Clercq E. Activities of various compounds against murine and primate polyomaviruses. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41: 587-593.

88 - Bernhoff E, Gutteberg TJ, Sandvik K, Hirsch HH, Rinaldo CH. Cidofovir inhibits polyomavirus BK replication in human renal tubular cells downstream of viral early gene expression. *Am J Transplant* 2008; 8: 1413-1422.

89 - Rinaldo CH, Hirsch HH. Antivirals for the treatment of polyomavirus BK replication. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5: 105-115.

90 - Savona MR, Newton D, Frame D, Levine JE, Mineishi S, Kail DR. Low-dose cidofovir treatment of BK virus associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 783-787.

91 - Bridges B, Donegan S, Badros A. Cidofovir Bladder Instillation for the Treatment of BK Hemorrhagic Cystitis after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Am J Hematol* 2006; 81: 535-537.

92 - Rascon J, Verkauskas G, Pasauliene R, Zubka V, Bilius V, Rageliene L. Intravesical cidofovir to treat BK virus-associated hemorrhagic cystitis in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2015; 19: E111-E114.

- 93 - Sia LG, Patel R. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 83-121.
- 94 - Chou S. Cytomegalovirus UL97 mutations in the era of ganciclovir and maribavir. *Rev Med Virol* 2008; 18: 233-246.
- 95 - Manteiga R, Martino R, Sureda A, Labeaga R, Brunet S, Sierra J *et al.* Cytomegalovirus pp 65 antigenemia-guided pre-emptive treatment with ganciclovir after allogeneic stem transplantation: a single-center experience. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 899-904.
- 96 - Chen FE, Liang RH, Lo JY, Yuen KY, Chan TK, Peiris M. Treatment of adenovirus-associated hemorrhagic cystitis with ganciclovir. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 997-999.
- 97 - Nakazawa Y, Suzuki T, Fukuyama T, Katsuyama Y, Tanaka M, Yanagisawa R. Urinary excretion of ganciclovir contributes to improvement of adenovirus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Transplant* 2009; 13: 632-635.
- 98 - Asakura M, Ikegame K, Yoshihara S, Taniguchi S, Mori T, Etoh T *et al.* Use of foscarnet for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a related donor. *Int J Hematol* 2010; 92: 351-359.
- 99 - Miller AN, Glode A, Hogan KR, Schaub C, Kramer C, Stuart RK *et al.* Efficacy and Safety of Ciprofloxacin for Prophylaxis of Polyomavirus BK Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 1176-1181.
- 100 - Toptas T, Kaygusuz-Atagunduz I, Kani AT, Adiguzel C, Firatli-Tuglular T. Levofloxacin for the treatment of severe refractory BK virus-associated hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplantation recipients: A report of three cases. *Oncol Lett* 2014; 8: 1775-1777.

- 101 - Van Ophoven A, Rossbach G, Oberpenning F, Hertle L. Hyperbaric oxygen for the treatment of interstitial cystitis: long-term results of prospective pilot study. *Eur Urol* 2004; 46: 108-113.
- 102 - Lee HC, Liu CS, Chiao C, Lin SN. Hyperbaric oxygen therapy in hemorrhagic cystitis: A report of 20 cases. *Undersea Hyperb Med* 1994; 21: 321-327.
- 103 - Etlik O, Tomur A, Deveci S, Piskin I, Pekcan M. Comparison of the uroprotective efficacy of mesna and HBO treatments in cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *J Urol* 1997; 158: 2296-2299.
- 104 - Zama D, Masetti R, Vendemini F, Di Donato F, Morelli A, Prete A. Clinical effectiveness of early treatment with hyperbaric oxygen therapy for severe late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients. *Pediatr Transplant* 2013; 17: 86-91.
- 105 - Savva-Bordalo J, Pinho VC, Sousa M, Branca R, Campilho F, Resende R *et al.* Clinical effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for BK-virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 1095-1098.
- 106 - Friedenstein AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, Frolova GP. Heterotopic of bone marrow: analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation* 1968; 6: 230-247.
- 107 - Almeida-Porada G, Porada CD, Tran N, Zanjani ED. Cotransplantation of human stromal cell progenitor into preimmune fetal sheep results in early appearance of human donor cells in circulation and boosts cell levels in bone marrow at later time points after transplantation. *Blood* 2000; 95: 3620-3627.
- 108 - Bruder SP, Fink DJ, Caplan AI. Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair and skeletal regeneration therapy. *J Cell Biochem* 1994; 56: 283-294.
- 109 - Haynesworth SE, Goshima J, Goldberg VM, Caplan AI. Characterization of cells with osteogenic potential from human marrow. *Bone* 1992; 13: 81-88.

110 - Ringden O, Le Blanc K. Mesenchymal stem cells for treatment of acute and chronic graft-versus-host disease, tissue toxicity and hemorrhages. *Best Pract Res Clin Ha*2011; 24: 65-72.

111 - Le Blanc K, Ringden O. Immunobiology of human mesenchymal stem cells and future use in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 321-334.

112 - Koç ON, Gerson SL, Cooper BW, Dyhouse SM, Haynesworth SE, Caplan AI *et al.* Rapid hematopoietic recovery after coinfusion of autologous-blood stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells in advanced breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 307-316.

113 - Lazarus HM, Haynesworth SE, Gerson SI, Rosenthal NS, Caplan AI. Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells): implications for therapeutic use. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 557-564.

114 - Ringden O, Uzunel M, Sundberg B, Lonnie L, Nava S, Gustáísson J *et al.* Tissue repair using allogeneic mesenchymal stem cells for hemorrhagic cystitis, pneumomediastinum and perforated colon. *Leukemia* 2007; 21: 2271-2276.

115 - Liu YK, Harty JI, Steinbock GS, Holt Jr. HA, Goldstein DH, Amin M. Treatment of radiation or cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis using conjugated estrogen. *J Urol*1990; 144: 41-43.

116 - Heath JA, Mishra S, Mitchell S, Waters KD, Tiedemann K. Estrogen as treatment of hemorrhagic cystitis in children and adolescents undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 523-526.

117 - Cheuk DK, Lee TL, Chiang AK, Ha SY, Lau YL, Chan GC. Risk factors and treatment of hemorrhagic cystitis in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant International* 2007; 20: 73-81.

118 - Ordemann R, Naumann R, Geissler G, Bornhauser M, Schuler U, Ehninger G. Encouraging results in the treatment of hemorrhagic cystitis with estrogen – report of 10 cases and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 981-985.

- 119 - Pihusch M, Bacigalupo A, Szer J, von Depka Prondzinski M, Gaspar-Blaudschun B, Hyveled L *et al.* Recombinant activated factor VII in treatment of bleeding complications following hematopoietic stem cell transplantation. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1935-1944.
- 120 - Sakuma H, Satoh T, Matsumoto E, Kanoo H, Watanabe M, Kikuta A *et al.* The clinical effect of factor XIII on drug-induced hemorrhagic cystitis. *Rinsho Ketsueki* 1994; 35: 279-285.
- 121 - Demesmay K, Tissot E, Bulabois CE, Bertrand MA, Recadot E, Woronoff-Lemsi MC *et al.* Factor XIII replacement in stem-cell transplant recipients with severe hemorrhagic cystitis: a report of four cases. *Transplantation* 2002; 74: 1190-1192.
- 122 - Laszlo D, Bosi A, Guidi S, Saccardi R, Vannucchi AM, Lombardini L. Prostaglandin E2 bladder instillation for the treatment of hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica* 1995; 80: 421-425.
- 123 - Nakaseko C, Oh H, Sato H, Cho R, Ishii A, Ikegami T *et al.* Prostaglandin E1 bladder instillations for late-onset hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *Rinsho Ketsueki* 1995; 36: 728-734.
- 124 - Arrizabalaga M, Extramiana J, Parra JL, Ramos C, Gonzales RD, Leiva O. Treatment of massive haematuria with aluminous salts. *Br J Urol* 1987; 60: 223-226.
- 125 - Praveen BV, Sankaranarayanan A, Vaidyanathan S. A comparative study of intravesical instillation of 15 (s) 15 Me alpha and alum in the management of persistent hematuria of vesical origin. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30: 7-12.
- 126 - Efros MD, Ahmed T, Coombe N, Choudhury MS. Urologic complications of high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation. *Urology* 1994; 43: 355-360.
- 127 - Nakamura H, Rose PG, Blumer JL, Reed MD. Acute encephalopathy due to aluminum toxicity successfully treated by combined intravenous deferoxamine and hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 296-300.

- 128 - Brown RB. A method of management of inoperable carcinoma of the bladder. *Med J Aust* 1969; 1: 23-24.
- 129 - Fair WR. Formalin in the treatment of massive bladder hemorrhage. Techniques, results and complications. *Urology* 1974; 3: 573-576.
- 130 - Purves JT, Graham ML, Ramakumar S. Application of fibrin glue to damaged bladder mucosa in a case of BK viral hemorrhagic cystitis. *Urology* 2005; 66: 641-643.
- 131 - Hayes MC, Wilson NM, Page A, Harrison GS. Selective embolization of bladder tumors. *Br J Urol* 1996; 78: 311-312.
- 132 - Palandri F, Bonifazi F, Rossi C, Falcioni S, Arpinati M, Giannini MB. Successful treatment of severe hemorrhagic cystitis with selective vesical artery embolization. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 529-530.
- 133 - Han Y, Wu D, Sun A, Xie Y, Xu J, Zhou J *et al.* Selective embolization of the internal iliac arteries for the treatment of severe hemorrhagic cystitis following hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 881-886.
- 134 - Hietala SO. Urinary bladder necrosis following selective embolization of the internal iliac artery. *Acta Radiol Diag* 1978; 19: 316-30.
- 135 - Hammonds JC, Williams JL, Fox M. The control of severe bleeding from the bladder by intravesical hyperbaric therapy. *Br J Urol* 1974; 46: 309-312.
- 136 - Hansen RI, Djurhuus JC, Nerstrom B. Hydrostatic pressure treatment for carcinoma of the bladder. A clinical and urodynamic evaluation of the effect on bladder hemorrhage and fibrosis in irradiated patients. *Scand J Urol Nephrol* 1976; 10: 209-213.
- 137 - Garderet L, Bittencourt H, Sebe P, Kaliski A, Claisse JP, Esperou H *et al.* Cystectomy for severe hemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplants recipients. *Transplantation* 2000; 70: 1807-1811.

6 – ARTIGO

Incidence and Characterization of Hemorrhagic Cystitis Following Allogeneic Stem Cell Transplantation in a Public Hospital, Southern Brazil

Sheila Amaral¹, Alessandra Paz¹, Lisandra Rigoni¹, Gustavo Fischer¹, Liane Daudt¹, Lucia Silla^{1,2,3}

1 - Hematology and Bone Marrow Transplantation, Clinical Hospital of Porto Alegre, 90035-903 Porto Alegre, RS, Brazil
2 - Laboratory of Cell Culture and Molecular Analysis of Hematopoietic Cells, Clinical Hospital of Porto Alegre, 90035-903 Porto Alegre, RS, Brazil
3 - Medical Science Post-Graduation Program – UFRGS, 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil

Abstract:

Introduction: Hemorrhagic cystitis (HC) is a serious complication of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) affecting 12 to 25.5% of the patients. The early-onset form of HC develops during or until 72 hours after the conditioning regimen containing high doses of certain chemotherapy drugs such as Busulfan and especially Cyclophosphamide. Late-onset HC occurs from the third day on after HSCT and its etiology is multifactorial. Several risk factors for the late-onset form have been reported including graft-versus-host disease (GVHD), unrelated donor, urotropic infections, male gender and myeloblastic conditioning regimen.

Methods: This study aims to evaluate the incidence of HC in adult and pediatric patients undergoing Allogeneic HSCT and to identify risk factors associated with the development of HC in this population. Medical records of 347 patients who underwent Allogeneic HSCT at Hospital de Clínicas, Porto Alegre, Brazil, from January 2001 to December 2014 were analyzed.

Results: HC occurred in 42 patients (12.1% CI: 8.9 - 16%) at an average of 53.4 days after the procedure (standard deviation: 28.1 days). Only one of them developed early-onset HC, with onset of symptoms on D+1. Among the 41 patients who developed late-onset HC, BKV was the main identified viral agent. HC developed in 12.8% of the patients treated with myeloablative conditioning and in 10.5% of the remaining patients ($P = 0.704$). Of the 197 patients with acute GVHD, 35 (17.8%) developed HC and only 7 (4.9%) showed HC in the absence of GVHD

($P < 0.001$). HC was also more frequent in males than females ($P = 0.027$).

Conclusion: The incidence of HC in our sample was similar to that found in other studies. In our cohort of patients being male and having acute GVHD increased the risk of developing HC.

Keywords: Hemorrhagic Cystitis, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, BKvirus, JCvirus, Adenovirus, Cytomegalovirus.

Introduction

Hemorrhagic cystitis (HC) is a serious complication of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) and is associated with increased morbidity and prolonged hospitalization ^(1,2). It is characterized by an inflammatory process associated with bleeding of bladder mucosa, causing dysuria and hematuria ^(3,4,5). Its incidence ranges from 12% to 25.5% for HSCT patients ^(6,7,8).

The clinical presentation of HC varies from microscopic to macroscopic hematuria with clot formation and impaired renal function secondary to the urinary tract obstruction ⁽⁹⁾. HC can be classified into early-onset and late-onset forms, according to the period of installation and etiology ⁽¹⁰⁾.

The early-onset HC develops during or until 72 hours after HSCT due to the conditioning regimen containing high doses of chemotherapy drugs such as Busulfan and Cyclophosphamide ^(11,12,13,14). Currently, the routine use of hyper-hydration and the administration of 2-mercaptoethane-sulfonic acid - Mesna- in patients who will receive high doses of cyclophosphamide has decreased considerably the incidence of early-onset form ⁽¹⁵⁾. Mesna can prevent the occurrence of HC by binding its sulfhydryl group to acrolein, the toxic metabolite of cyclophosphamide, which is responsible for the damage to the urothelial epithelium ^(16,17).

The late-onset HC occurs from the third day on after HSCT ⁽¹⁸⁾ and its etiology is multifactorial ⁽⁶⁾. Some factors have been linked to increased risk of late-onset HC, including: acute graft-versus-host disease (aGVHD), male gender, myeloablative conditioning, presence of Human Leukocyte Antigen (HLA) disparities and HSCT with unrelated donors ^(6,7,8,19). Furthermore, urotropic infection by viruses such as BK virus (BKV), JC virus (JCV), Cytomegalovirus (CMV) and Adenovirus (ADV) are predisposing factors for developing late-onset HC in adults and children ^(6,8,20,21,22).

This study aims to assess the incidence of HC in adult and pediatric patients undergoing allogeneic HSCT, as well as to identify risk factors associated with the development of such complication in this population.

Methods

Medical records of all patients who underwent Allogeneic HSCT at the

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) between January 2001 and December 2014 were analyzed. This study was approved by the Research Ethics Committee of HCPA (protocol number 769 898). Data regarding age, sex, underlying disease, conditioning regimen, type of donor, acute GVHD, death and relapse (in patients with malignant diseases) was collected from the records. In patients who developed HC, pathology data was also collected including: classification, grade, viral etiology (when appropriate) and outcome.

HC was classified according to the following criteria ⁽⁹⁾:

- Grade 1: microscopic hematuria.
- Grade 2: macroscopic hematuria.
- Grade 3: macroscopic hematuria with clot formation.
- Grade 4: macroscopic hematuria with clot formation and impaired renal function secondary to urinary tract obstruction.

Early-onset HC was defined as that which developed up to 3 days after the end of the conditioning regimen. The cases that arose after this period were classified as late-onset HC ^(11,12,13,14,18). As for the outcome of the HC, it was considered remission the resolution of signs and symptoms (dysuria and hematuria) - even if the patient condition has evolved to death at another time for any other reason. So death was considered as outcome when the patient died during the HC episode.

The following preparative regimens were considered myeloablative: TBI (Total Body Irradiation) 12 Gy + Cyclophosphamide 120 mg/kg; Busulfan 16 mg/kg + Cyclophosphamide 120 mg/kg; Busulfan 16 mg/kg + Cyclophosphamide 120 mg/kg + Etoposide 30 mg/kg and Cyclophosphamide 200 mg/kg. Reduced intensity regimens were: Fludarabine 150 mg/m² + Melphalan 140 mg/m²; Fludarabine 150 mg/m² + Busulfan 8-10 mg/Kg; Fludarabine 150 mg/m² + Cyclophosphamide 120 mg/Kg. Non-myeloablative regimens were: Fludarabine 90 mg/m² + Cyclophosphamide 900 mg/m² + TBI 2Gy; Fludarabine 125 mg/m² + Melphalan 140 mg/m².

Urinary tests for CMV, BKV and JCV were performed by qualitative PCR

(Polymerase Chain Reaction). This technique is not available for ADV recognition in our Institution.

In regard to prophylactic measures, according to institutional protocol, all patients treated with Cyclophosphamide received infusion of Mesna at a dose 125% greater than that of Cyclophosphamide, divided into five applications: 15 min before and 3,6,9 and 12 hours after each dose of Cyclophosphamide. Furthermore, vigorous hydration (3000 ml/m²/day) was started 24 hours before administration of Cyclophosphamide and maintained for 48 hours after application of the last dose of Cyclophosphamide.

Statistical analysis was as follows. Categorical variables were expressed as frequencies and percentages and the quantitative variables as mean and standard deviation. Categorical variables were compared using chi-square test. The incidence was presented with their respective 95% confidence interval. Kaplan Meier curve and log-rank test were used to compare the survival rate of patients with and without HC. It was considered a 5% significance level. We used SPSS program v. 18.0 for statistical analysis.

Results

Medical records of 347 patients were analyzed: 56.8% were male, with a median age of 29 years (interquartile range 15-43 years). HC occurred in 42 patients (12.1% CI: 8.9 - 16%) at a median of 53.4 days after the procedure (standard deviation: 28.1 days). In 40 patients (95.2%), HC developed within 100 days of HSCT.

Table I describes HC characteristics for severity, type, etiology and outcome. Most patients (57.5%) developed HC grade 3-4. Only 1 (2.4%) patient developed early-onset HC, with onset of symptoms in D+1, after receiving conditioning with Cyclophosphamide 120 mg/kg + Busulfan 16 mg/kg. Among the 41 patients who developed late-onset HC, BKV was the main identified viral agent. Remission was achieved by 32 patients (76.2%). Septic shock was the cause of death of 9 of the 10 remaining patients - one patient died due to relapse of the underlying disease.

HC developed in 33 (12.8%) of 258 patients treated with myeloablative conditioning and in 9 (10.5%) of the 86 remaining patients ($P = 0.704$). Still, it was more frequent in the group with unrelated donor - 12.9% versus 9.5% ($P = 0.522$). However, these associations were not statistically significant. (Table II)

Of the 197 patients with aGVHD, 35 (17.8%) developed HC. In addition, in the absence of aGVHD only 7 (4.9%) patients out of 142 developed HC ($P < 0.001$). HC was also more frequent in males. Of the 197 men, 31 (15.7%) developed HC. In the group of female patients, only 11 (7.3%) of 150 presented this complication ($P = 0.027$). (Table II)

The median survival was 5.2 years (95% confidence interval: 3.6 – 6.8 years) in the group of patients who presented HC and 6.7 years (95% confidence interval: 5.9 – 7.5 years) in patients who did not developed HC. There was no statistically significant difference between the 2 groups in terms of survival. (Figure 1)

With regard to relapse of the underlying disease, HC occurred in 11 (17.7%) of 62 patients who relapsed and in 26 (12.3%) of 212 patients who remained in remission during the study period ($P = 0,369$).

Discussion

We assessed HC incidence and risk factors for HC development in patients undergoing Allogeneic HSCT. We found an incidence of 12.1%, in agreement to other studies^(6,7). HC was significantly more frequent in male patients - 15.7% of men had HC, against 7.3% of women ($P = 0.027$). Previous studies have shown a similar association^(7,23,24,25,26).

Acute GVHD was also a risk factor for HC - 17.8% of the patients who presented aGVHD developed HC. In contrast, only 4.9% of patients without aGVHD presented HC ($P < 0.001$). Yasuo *et al*⁽²⁷⁾ also demonstrated a significant association between aGVHD and HC. In fact, 95.2% of our patients had HC in the first 100 days after HSCT, the same occurrence period of aGVHD⁽²⁸⁾. However, it is uncertain whether the urothelial lesions characteristic of HC would be a manifestation of aGVHD or the immunosuppression due to acute GVHD and/or the concomitant use

of corticosteroids would be the triggering factor for HC ^(2,29,30).

Having an unrelated donor was as an independent risk factor for HC in adult and pediatric patients in previous reports ⁽²⁴⁾. In one study ⁽³¹⁾, unrelated donor was used in 81% of 27 transplanted patients who developed HC ($P < 0.05$). In our study, HC was more frequent in related allogeneic HSCT recipients. This association, however, was not significant ($P = 0.522$). Unrelated allogeneic HSCT started being performed at our Institution in 2005. Therefore, only 24.2% of the total sample used unrelated donor, partially explaining the lower frequency of HC in patients with unrelated donors.

The association between HC and myeloablative conditioning has been demonstrated in previous studies ^(6,32,33). In one study ⁽³⁴⁾, myeloablative conditioning was one of the identified risk factors for the development of HC (hazard ratio 2.63, $P = 0.003$). However, even though HC have been more frequent in patients who received myeloablative conditioning in our sample, this association was not statistically significant ($P = 0.704$).

In regard to viral etiology, BKV was the most frequently isolated agent. Reactivation of BKV has been linked to HC in prior studies ^(9,35,36,37). However, the presence of BKV in the urine of patients undergoing HSCT was reported even in the absence of HC. In a study with 209 patients with HC ⁽⁶⁾ BKV was detected in 96 patients before HSCT, yet only 15.6% showed HC after transplantation. Furthermore, the average viral load in the pre-transplant period was not significantly different ($P = 0.8$) among those who developed HC (average of 9.5 copies/ml) and those who not (average of 9.4 copies/ml), demonstrating that BKV, by itself, cannot be considered an independent risk factor for HC. In our sample, the qualitative PCR for BKV was performed only in symptomatic patients, limiting our comparisons with the other patients. Furthermore, we do not have quantitative PCR for BKV. Therefore, our ability to determine BKV reactivation relationship to the development of late-onset HC was limited. CMV was the second most common virus and 18 patients had positive qualitative PCR in urine at onset of HC. However, the role of CMV in the development of HC is still unclear. Indeed, in a prospective study ⁽³⁸⁾ viremia but not viruria was an independent risk factor for the development of HC. JCV, also a polyomavirus as BKV, was found in the urine of 9 patients. Few studies have

evaluated the prevalence of JCV infection after HSCT. In a study involving pediatric patients ⁽⁸⁾, only 3.9% of the children had JCV viremia. In contrast with some other studies ^(39,40), we did not find an association between HC and lower overall survival ($P = 0.683$).

Our study has some limitations, including the small sample size and the retrospective analysis of HC cases. In addition, we could not accurately analyze the impact of BKV viremia in the development of HC, since we did not have quantitative PCR testing for BKV. Another limitation is the lack of information regarding ADV, which was also associated with HC development ⁽⁴¹⁾.

In conclusion, aGVHD and male gender were risk factors for the development of HC in our patients. Myeloablative conditioning and unrelated donor have been identified as risk factors for HC in other studies ^(6,24,31) but not in the present research. Furthermore, although HC is a potentially serious complication of HSCT, it was not associated with a shorter overall survival. However, it should be noted that, due to the small sample of HC cases analyzed, a study with a larger sample in order to better assess these variables should be considered.

References

- 1 - Sencer SF, Haake RJ, Weisdorf DJ. Hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation: Risk factors and complications. *Transplantation* 1993; 56: 875-879.
- 2 - Seber A, Shu XO, Defor T, Sencer S, Ramsay N. Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 35-40.
- 3 - Lee GW, Lee JH, Choi SJ, Kim S, Seol M, Kim WK *et al.* Hemorrhagic cystitis following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 191-195.
- 4 - Trotman J, Nivison-Smith I, Dodds A. Hemorrhagic cystitis: Incidence and risk factors in a transplant population using hyperhydration. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 797-801.
- 5 - Harkensee C, Vasdev N, Gennery AR, Willetts IE, Taykor C. Prevention and management of BK-virus associated haemorrhagic cystitis in children following haematopoietic stem cell transplantation – a systematic review and evidence-based guidance for clinical management. *Br J Haematol* 2008; 142: 717-731.
- 6 - Silva LP, Patah PA, Saliba RM, Szewczyk NA, Gilman L, Neumann J *et al.* Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplant is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica* 2010; 95:1183-1190.
- 7 - Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q, Cohn CS, Reding M, Bejanyan N *et al.* Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transplant advance online publication* 2015; doi:10.1038/bmt.2015.162.
- 8 - Gorczyńska E, Turkiewicz D, Rybka K, Toporski F, Kalwak K, Dyla A *et al.* Incidence, Clinical Outcome and Management of Virus-Induced Hemorrhagic Cystitis in Children and Adolescents after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 797-804.

- 9 - Bedi A, Miller CB, Hanson JL, Goodman S, Ambinder RF, Charache P *et al.* Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1103-1109.
- 10 – Han Y, Wu D, Sun A, Xie Y, Xu J, Zhou J *et al.* Selective embolization of the internal iliac arteries for the treatment of severe hemorrhagic cystitis following hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008, 41: 881-886.
- 11 - George P. Haemorrhagic cystitis and cyclophosphamide. *Lancet* 1963; 2: 942.
- 12 - Shepherd JD, Pringle LE, Barnett MJ, Klingemann HG, Reece DE, Phillips GL. Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2016-2020.
- 13 - Millard RJ. Busulfan-induced haemorrhagic cystitis. *Urology* 1981; 18: 143-144.
- 14 - Pode D, Pearlberg S, Steiner D. Busulfan-induced haemorrhagic cystitis. *J Urol* 1983; 130: 347-348.
- 15 - Khojasteh NH, Zakerina M, Ramzi M, Haghshenas M. A new regimen of MESNA (2-mercaptoethanesulfonate) effectively prevents cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplant recipients. *Transplant Proc* 2000; 32:596.
- 16 - Vieira MM, Brito GAC, Belarmino-Filho JN, Macedo FYB, Nery EA, Cunha FQ *et al.* Use of dexamethasone with mesna for the prevention of ifosfamide-induced hemorrhagic cystitis. *Int J Urol* 2003; 10: 595-602.
- 17 - Haldar S, Dru C, Bhowmick NA. Mechanisms of hemorrhagic cystitis. *Am J Clin Exp Urol* 2014; 2: 199-208.
- 18 - Xu LP, Zhang HY, Huang XJ, Liu KY, Liu DH, Han W. Hemorrhagic cystitis following hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, Risk Factors and association with CMV reactivation and graft-versus-host disease. *Chin Med J* 2007; 120: 1666-1671.

- 19 - Hayden RT, Gu Z, Liu W, Lovins R, Kasow K, Woodard P *et al.* Risk factors for hemorrhagic cystitis in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2015; 17: 234-241
- 20 - Han TT, Xu LP, Liu DH, Liu KY, Fu HX, Zhao XY *et al.* Cytomegalovirus is a potential risk factor for late-onset hemorrhagic cystitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2014; 89: 55-61.
- 21 - Bielorai B, Shulman LM, Rechavi G, Toren A. CMV reactivation induced BK virus-associated late onset hemorrhagic cystitis after peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 613-614.
- 22 - Akiyama H, Kurosu T, Sakashita C, Inoue T, Mori Si, Ohashi K *et al.* Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1325-1330.
- 23 – Bogdanovic G, Priftakis P, Giraud G, Kuzniar M, Ferraldeschi R, Kokhaei P *et al.* Association between a high BK virus load in urine samples of patients with graft-versus-host disease and development of hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5394-396.
- 24 – Hale GA, Rochester RJ, Heslop HE, Krance RA, Gingrich JR, Benaim E *et al.* Hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation in children: clinical characteristics and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 698-705.
- 25 – Asano Y, Kanda Y, Ogawa N, Sakata-Yanagimoto M, Nakagawa M, Kawazu M *et al.* Male predominance among japanese adult patients with late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 1175-1179.
- 26 – Kondo M, Kojima S, Kato K, Matsuyama T. Late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 995-998.
- 27 - Mori Y, Miyamoto T, Kato K, Kamezaki K, Kuriyama T, Oku S *et al.* Different Risk Factors Related to Adenovirus- or BK Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis

following Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 458-465.

28 - Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Anasetti C, Appelbaum FR *et al.* A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood* 1990; 76: 1464-1472.

29 – Ost L, Lonnqvist B, Eriksson L, Ljungman P, Ringden O. Hemorrhagic cystitis – a manifestation of graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1987; 2: 19-25.

30 – Lee GW, Lee JH, Choi SJ, Kim S, Seol M, Kim WK *et al.* Hemorrhagic cystitis following hematopoietic cell transplantation. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 191-195.

31 – Giraud G, Priftakis P, Bogdanovic G, Remberger M, Dubrulle M, Hau A *et al.* BK-viruria and haemorrhagic cystitis are more frequent in allogeneic haematopoietic stem cell transplant patients receiving full conditioning and unrelated-HLA-mismatched grafts. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 737-742.

32 – Giraud G, Bogdanovic G, Priftakis P, Remberger M, Svahn BM, Barkholt L *et al.* The incidence of hemorrhagic cystitis and BK-viruria in allogeneic hematopoietic stem cell recipients according to intensity of the conditioning regimen. *Haematologica* 2006; 91: 401-404.

33 – Arai Y, Maeda T, Sugiura H, Matsui H, Jo T, Ueda T *et al.* Risk factors for and prognosis of hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation: retrospective analysis in a single institution. *Hematology* 2012; 17: 207-214.

34 – Uhm J, Hamad N, Michelis FV, Shanavas M, Kuruvilla J, Gupta V *et al.* The risk of polyomavirus BK-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic SCT is associated with myeloablative conditioning, CMV viremia and severe acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 1528 – 1534.

35 – Azzi A, Fanci R, Bosi A, Ciappi S, Zakrzewska K, de Santis R *et al.* Monitoring of polyomavirus BK viruria in bone marrow transplantation patients by DNA hybridization assay and by polymerase chain reaction: an approach to assess the

relationship between BK viraemia and hemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 235-240.

36 – Azzi A, Cesaro S, Laszlo D, Zakrzewska K, Ciappi S, de Santis R *et al.* Human polyomavirus BK (BKV) load and haemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation patients. *J Clin Virol* 1999; 14: 79-86.

37 – Leung AYH, Yuen KY, Kwong YL. Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation: a changing paradigm. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 929-937.

38 - Han TT, Xu LP, Liu DH, Liu KY, Fu HX, Zhao XY *et al.* Cytomegalovirus is a potential risk factor for late-onset hemorrhagic cystitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2014; 89: 55-61.

39 - Cesaro S, Facchin C, Tridello G, Messina C, Calore E, Biasolo MA *et al.* A prospective study of BK-virus-associated haemorrhagic cystitis in paediatric patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 363-370.

40 - Cesaro S, Brugiolo A, Faraci M, Uderzo C, Rondelli R, Favre C, Zecca M. Incidence and treatment of hemorrhagic cystitis in children given hematopoietic stem cell transplantation: a survey from the Italian association of pediatric hematology oncology-bone marrow transplantation group. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 925-931.

41 - Akiyama H, Kurosu T, Sakashita C, Inoue T, Mori Si, Ohashi K *et al.* Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1325-1330.

Tables and Figures

Table I: HC Characteristics	
Grade (N = 40)	
HC grades 1-2:	17 (42,5%)
HC grades 3-4:	23 (57,5%)
Classification (N = 42)	
Early-onset:	1 (2,4%)
Late-onset:	41 (97,6%)
Viral Etiology (N = 41)	
BKV:	14 (34,1%)
JCV:	8 (19,5%)
CMV:	3 (7,3%)
BKV + CMV:	15 (36,6%)
BKV + JCV:	1 (23,8%)
Outcome (N = 42)	
Remission:	32 (76,2%)
Death:	10 (23,8%)

Table I: HC characteristics for severity, type, etiology and outcome.

Abbreviations: HC = hemorrhagic cystitis; BKV = BK virus; JCV = JC virus; CMV = cytomegalovirus;

Table II: Risk factors associated with HC			
	N	HC	P value
Conditioning regimen:			
Mieloablative:	258	33(12,8%)	0,704
Non-mieloablative/RIC:	86	9 (10,5%)	
Donor:			
Related:	263	34 (12,9%)	0,522
Unrelated:	84	8 (9,5%)	
Acute GVHD:			
Yes:	197	35 (17,8%)	$P < 0.001$
No:	142	7 (4,9%)	
Gender:			
Male:	197	31 (15,7%)	0,027
Female:	150	11 (7,3%)	

Table II: Risk factors associated with HC. Acute GVHD and male gender were risk factors for the development of HC in the present study. Abbreviations: HC = hemorrhagic cystitis; RIC = reduced intensity conditioning; GVHD: graft-versus-host disease.

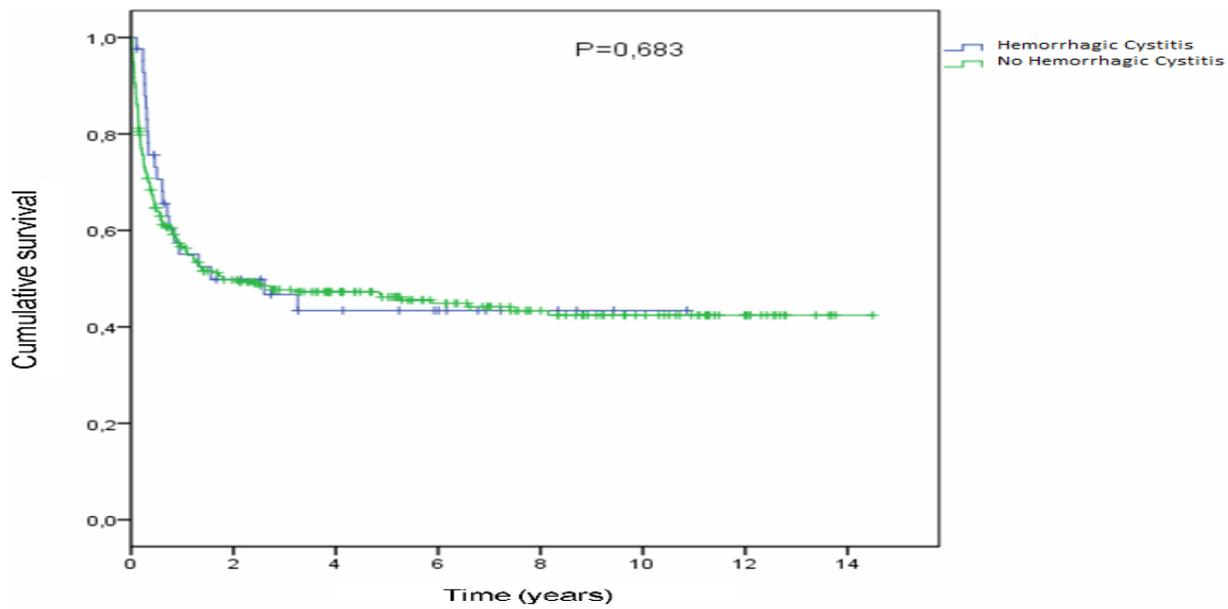


Figure 1: Overall survival. HC was not associated with shorter overall survival.

7- CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo tinha como objetivo principal identificar fatores de risco para o desenvolvimento de CH nos pacientes submetidos a TCTH Alogênico. Em uma amostra pequena – 42/347 (12,1%) pacientes com CH – analisando-se retrospectivamente os dados de prontuário, encontramos 2 fatores de risco para o surgimento de tal complicação: DECH aguda e sexo masculino.

Vimos, ainda, que CH não teve impacto na sobrevida global, a qual não diferiu significativamente entre os 2 grupos. Entretanto, não foi possível avaliar o grau de morbidade infligido por essa complicação – aspectos como número de internações, tempo de internação e necessidade de procedimentos invasivos para controle da CH devem ser avaliados em análises futuras.

Outro ponto que deve ser mais bem explorado futuramente é o impacto da reativação do BKV, principal agente viral identificado no presente trabalho, na patogênese da CH. Um estudo prospectivo, com quantificação da carga viral pré TCTH, poderia ser utilizado para tal avaliação.

Por fim, podemos afirmar que o presente estudo cumpriu o seu objetivo de ser uma avaliação inicial de CH em nossa população. Contudo, conforme já exposto, outras análises ainda se fazem necessárias para melhor caracterizarmos essa grave complicação.

8 – ANEXOS

8.1 - Ficha de coleta de dados:

Registro:

Nome:

Data de nascimento:

Idade:

Sexo:

1 = Masculino

2 = Feminino

Diagnóstico:

1 = LLA

2 = LMA

3 = Leucemia Aguda Secundária

4 = SMD

5 = LMC

6 = LLC

7 = LNH

8 = LH

9 = Mieloma Múltiplo

10 = Tumor sólido

11 = Anemia Aplásica

12 = Hemoglobinopatias

13 = Outros

14 = Mielofibrose

15 = Imunodeficiências

Data do diagnóstico:

Doador:

1 = Aparentado

2 = Não aparentado

HLA:

1 = Compatível relacionado

2 = Singênico

3 = Compatível não relacionado

4 = Mismatch relacionado

5 = Mismatch não relacionado

Fonte:

1 = MO

2 = Periférico

3 = Cordão

Data TCTH:

CD34:**Condicionamento:**

- 1 = Busulfan
- 2 = Ciclofosfamida
- 3 = Melfalan
- 4 = Citarabina
- 5 = Etoposide
- 6 = ATG
- 7 = Fludarabina
- 8 = Alentuzumabe
- 9 = Rituximab
- 10 = Gencitabina

Condicionamento mieloablativo:

- 1 = Sim
- 2 = Não

TBI:

- 1 = Sim
- 2 = Não
- 3 = Não registrado

Pega neutrófilos:

- 1 = Sim
- 2 = Não

Dia pega neutrófilos:**Pega de plaquetas:**

- 1 = Sim
- 2 = Não

Dia pega de plaquetas:**Profilaxia/Tratamento DECH:**

- 1 = Nenhuma
- 2 = MTX
- 3 = Ciclosporina
- 4 = Tacrolimus
- 5 = Sirolimus
- 6 = Corticóide
- 7 = Rituximab
- 8 = Basiliximab
- 9 = Infiximab
- 10 = MMF
- 11 = Talidomida
- 12 = Ciclofosfamida
- 13 = ATG
- 14 = Mesenquimais
- 15 = Sem registro

DECH aguda:

- 1 = Sim
- 2 = Não

Local DECH:

- 1 = Pele
- 2 = TGI
- 3 = Fígado

Gradação DECH:

- 1 = Grau I
- 2 = Grau II
- 3 = Grau III
- 4 = Grau IV

Resposta a corticóide:

- 1 = Sim
- 2 = Não
- 3 = Não se aplica

Óbito:

- 1 = Sim
- 2 = Não

Causa do óbito:

- 1 = DECH
- 2 = Infecção não controlada/Choque séptico
- 3 = Hemorragia
- 4 = Recaída
- 5 = Insuficiência hepática
- 6 = Insuficiência cardíaca
- 7 = Outros (distúrbio metabólico grave – NPT)

Data óbito:**Última avaliação:****Recaída:**

- 1 = Sim
- 2 = Não
- 3 = Não se aplica

Data da recaída:**Cistite Hemorrágica:**

- 1 = Sim
- 2 = Não

Classificação CH:

- 1 = Precoce
- 2 = Tardia

Grau CH:

- 1 = Grau 1
- 2 = Grau 2
- 3 = Grau 3
- 4 = Grau 4

Tratamento CH:

- 1 = Hiper- hidratação
- 2 = Irrigação vesical
- 3 = Ganciclovir
- 4 = Foscarnet
- 5 = Quinolona
- 6 = Oxigenoterapia hiperbárica
- 7 = Infusão de células mesenquimais
- 8 = Embolização artéria vesical
- 9 = Cidofovir
- 10 = Não informado

Desfecho CH:

- 1 = Remissão
- 2 = Óbito

Dia início CH:**Agente CH:**

- 1 = BK
- 2 = JC
- 3 = CMV
- 4 = Adenovírus
- 5 = Desconhecido

8.2 – Termo de Consentimento Informado:

Eu, abaixo assinado, autorizo o Dr. _____, equipe médica e assistentes, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a realizarem o procedimento proposto – Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas ou, como mais conhecido, *Transplante de Medula Óssea* – como forma de tratamento para _____.

O médico (a) explicou-me de forma clara a natureza e os objetivos do procedimento e me foi dada oportunidade de fazer perguntas, sendo todas elas respondidas completa e satisfatoriamente. Sei que este procedimento médico não é isento de riscos, já que além daquelas complicações possíveis durante a sua realização existem outros que podem ocorrer num período imediato ou tardio.

Para a realização do transplante, a minha medula óssea deverá ser destruída para ser substituída pela medula óssea do meu doador. Para isso serão utilizadas medicações quimioterápicas em altas doses e, em alguns casos, radioterapia. As complicações mais frequentes nesta fase são: náuseas, vômitos, alopecia (queda dos cabelos), mucosite (feridas na boca), diarreia, febre, complicações neurológicas e a possibilidade de infertilidade duradoura, ocasionalmente irreversível. Após, entrarei na fase de aplasia, onde a medula não será capaz de produzir os componentes sanguíneos, sendo que ficarei incapaz de me defender dos microrganismos e poderei apresentar infecções graves, com risco de vida. Durante esta fase, serão necessárias transfusões de sangue frequentes (hemácias e plaquetas), devido a anemia e ao risco de hemorragias. Alguns pacientes raramente podem apresentar falha de pega da medula, com necessidade de novo transplante. Esta complicação é pouco frequente e ocorre mais nos transplantes não aparentados (com doador proveniente dos registros Nacional e Internacional de doadores de medula óssea). Estou ciente que a taxa de mortalidade, em 100 dias, fica em torno de 20% para o transplante aparentado e em torno de 35% para o não aparentado.

Após a recuperação da medula poderei apresentar Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro, que consiste na reação das células do doador contra o meu organismo. Embora pouco frequente, esta complicação poderá tornar-se grave e

para evita-la receberei medicações imunossupressoras, que tem como efeito uma redução da minha imunidade (células de defesa), o que me deixará mais suscetível a infecções. Para evitar estas infecções uma série de medidas serão adotadas. Estou ciente que a minha colaboração e de minha família é essencial para o sucesso do procedimento, respeitando as orientações e fazendo uso correto das medicações prescritas.

Fui informado também que permanecerei internado até recuperação da medula e enquanto necessitar de cuidados clínicos mais intensos. Conforme minha evolução, após a recuperação da medula, mas ainda com necessidade de medicações endovenosas, poderei ser transferido para o Hospital Dia. Esta unidade funciona como uma unidade de internação, onde o paciente recebe as medicações endovenosas e realiza exames ou procedimentos médicos, podendo retornar para a sua casa ou para o local onde estiver hospedado.

Foi-me explicado que durante a realização do transplante permanecerei internado na Unidade de Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas localizada no 5º andar, ala Sul deste Hospital. Esta Unidade é especialmente preparada para este fim, tendo o seu ar filtrado e temperatura ambiente controlada. Durante minha internação, devido às condições especiais desta Unidade, as visitas serão restritas aos familiares próximos. O período mínimo de internação é de quatro semanas após a infusão das células tronco ou medula, podendo se estender de acordo com as complicações que possam ocorrer no período imediato pós TCTH.

Após a alta, podem acontecer complicações tardias obrigando a reinternação. Geralmente são decorrentes de infecções e da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica. Para controlar esta complicação, poderei ter que utilizar por um período maior os imunossupressores (corticoides, ciclosporina ou tacrolimus), permanecendo vulnerável a infecções e, portanto, tomando todos os cuidados que me forem prescritos. As medicações necessárias nesta fase podem apresentar efeitos colaterais como hipertensão arterial (aumento da pressão arterial), diabetes (aumento da glicose no sangue), problemas nos rins e aumento de peso. Todos esses efeitos serão controlados com medicamentos e desaparecerão quando os imunossupressores forem suspensos ou sua dose puder ser diminuída.

Para que seja possível a realização do procedimento fui informado sobre a necessidade de um bom acesso venoso. Portanto, estou ciente que será necessária a colocação de cateter venoso central, semi-implantável em grande veia localizada no meu pescoço. Esta colocação é um procedimento cirúrgico que será feito pela equipe cirúrgica deste hospital e não é isenta de riscos. Os riscos são aqueles inerentes a qualquer punção venosa profunda e incluem: sangramento, pneumotórax (perfuração do pulmão) e infecção. O período de permanência do cateter é de várias semanas, podendo ser necessária sua troca, conforme avaliação da equipe médica. Através deste cateter serão infundidas a medula óssea, medicações endovenosas e transfusões (plaquetas, hemácias), além de coleta de sangue para realização de exames.

Reconheço que durante o procedimento médico ou no período a seguir, novas condições possam requerer procedimentos diferentes ou adicionais daqueles que foram descritos anteriormente neste consentimento, incluindo transfusão de sangue hemoderivados. Assim sendo, autorizo a equipe médica a executar esses atos e outros procedimentos que sejam considerados necessários e desejáveis. Esta autorização estende-se a todas as condições que necessitarem de tratamento e que não sejam do conhecimento do meu médico até o momento em que o procedimento for iniciado.

Autorizo também que qualquer órgão ou tecido removido cirurgicamente seja encaminhado para exames complementares, como parte dos procedimentos necessários para o esclarecimento diagnóstico ou tratamento, incluindo a realização de necropsia em caso de óbito.

Concordo com a administração de dos anestésicos que sejam considerados necessários e reconheço que sempre existem riscos para a vida e complicações com a anestesia.

Aceito também que os dados clínicos e laboratoriais observados durante e após o meu transplante sejam utilizados para trabalhos científicos sendo garantido meu anonimato e a confidencialidade dos dados.

Estou ciente que o processo de transplante não se limita ao procedimento previsto, sendo que deverei retornar ao ambulatório/hospital nos dias determinados

pelo médico, bem como informá-lo imediatamente sobre possíveis alterações/problemas que porventura possam surgir. Durante todo o período de acompanhamento após o transplante eu receberei instruções da equipe, realizarei exames periódicos e receberei prescrições de medicamentos, quando necessários, para reduzir o risco de infecções e complicações tardias.

Fui informado que o Hospital de Clínicas de Porto Alegre é credenciado pelo Ministério da Saúde para realização deste procedimento através do Sistema Único de Saúde (SUS) e que ele será realizado sem *qualquer custo* para mim ou minha família. Todos os profissionais envolvidos no transplante são remunerados pelo hospital e não deverei em momento algum fazer pagamento de honorários profissionais enquanto estiver sendo atendido neste hospital. Os custos integrais do transplante serão pagos pelo SUS, assim como os medicamentos necessários no período após a alta. É desnecessário e não serão utilizados recursos adicionais que, por ventura, eu ou minha família venhamos a dispor ou que sejam obtidos através de campanhas populares.

Conclusão

Diante do exposto, declaro estar de pleno acordo com o que consta neste documento e ciente de que a obrigação do médico é utilizar todos os meios conhecidos na medicina, e disponíveis no local onde se realiza o tratamento, na busca da saúde do paciente. Fico ciente de que eventuais resultados adversos podem ocorrer mesmo com os melhores cuidados técnicos aplicados. Assim, decidi conjuntamente com meu médico e sua equipe que o procedimento proposto acima é a melhor indicação neste momento para o meu quadro clínico. Certifico que este formulário me foi explicado, que o li ou que o mesmo foi lido para mim e que entendi o seu conteúdo.

Data:

Nome (em letra de forma) do paciente ou responsável:

Assinatura do paciente (ou responsável):

Documento de identificação:

Assinatura do médico: