

Incidência e farmacoterapia da cistite hemorrágica em pacientes submetidos a transplante de medula óssea: uma revisão de literatura

Incidence and pharmacotherapy of hemorrhagic cystitis in patients undergoing bone marrow transplantation: a literature review

Incidencia y farmacoterapia de la cistitis hemorrágica en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea: una revisión de la literatura

Recebido: 22/10/2022 | Revisado: 30/10/2022 | Aceitado: 01/11/2022 | Publicado: 08/11/2022

Adriene Luiza Sena do Monte

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-1191>
Centro Universitário UniFBV, Brasil
E-mail: adriene_monte@hotmail.com

Uiara Maria de Barros Lira Lins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6007-9932>
Centro Universitário UniFBV, Brasil
E-mail: uiaramaria@gmail.com

Salatiel Henrique Pereira de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9876-0398>
Centro Universitário UniFBV, Brasil
E-mail: salatielhenrique@hotmail.com

Resumo

O Transplante de Células Hematopoiéticas (TCH) é um procedimento que visa obter a restauração de pacientes com doenças hematológicas. A Cistite Hemorrágica (CH) é uma das complicações do TCH e sua incidência varia de 10% a 60% dos casos transplantados, caracterizando-se como um processo inflamatório hemorrágico da mucosa da bexiga podendo ocorrer em 4 graus de intensidade. Estudos demonstram que há uma relação entre o uso de drogas quimioterápicas, especialmente a ciclofosfamida com vírus urotrópicos, como o poliomavírus (BKV e JCV), adenovírus (ADV) e citomegalovírus (CMV). Os métodos de tratamento e profilaxia podem ser através da interrupção ou redução de fármacos, assim como a hiper-hidratação, irrigação contínua da bexiga por alúmen e/ou formalina, bem como a terapia viral com o uso de cidofovir. Há um alto índice de pacientes acometidos por essa complicação, logo, o objetivo deste trabalho se trata de uma revisão de literatura, tendo como critérios de inclusão, artigos que descrevam a incidência e os métodos farmacoterapêuticos utilizados, sendo excluídos do estudo àqueles em que os pacientes não se enquadram nessas características. Com base nos dados, conclui-se que a CH tem uma grande importância na saúde pública, devido sua alta taxa de morbimortalidade em pacientes pós TCH. Ainda, a CH tardia e/ou precoce, necessita de uma maior atenção junto ao paciente numa avaliação individual e independente.

Palavras-chave: Cistite; Transplante de células tronco hematopoiéticas; Transplante de medula óssea.

Abstract

Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) is a procedure that aims to achieve restoration of patients with hematological diseases. Hemorrhagic Cystitis (HC) is one of the complications of HCT and its incidence varies from 10% to 60% of transplanted cases, characterized as a hemorrhagic inflammatory process of the bladder mucosa and can occur in 4 degrees of intensity. Studies show that there is a relationship between the use of chemotherapeutic drugs, especially cyclophosphamide with urotropic viruses, such as polyomavirus (BKV and JCV), adenovirus (ADV) and cytomegalovirus (CMV). Methods of treatment and prophylaxis can be by stopping or reducing drugs, as well as hyperhydration, continuous bladder irrigation by alum and/or formalin, as well as viral therapy with the use of cidofovir. There is a high rate of patients affected by this complication, thus, the aim of this paper is a literature review, with the inclusion criteria being articles that describe the incidence and the pharmacotherapeutic methods used, and those in which the patients do not fit these characteristics will be excluded from the study. Based on the data, it is concluded that CH has a great importance in public health, due to its high rate of morbidity and mortality in patients after CHT. Still, late and/or early CH needs more attention to the patient in an individual and independent evaluation.

Keywords: Cystitis; Hematopoietic stem cell transplantation; Bone marrow transplantation.

Resumen

El trasplante de células hematopoyéticas (TCH) es un procedimiento que tiene como objetivo lograr el restablecimiento de los pacientes con enfermedades hematológicas. La cistitis hemorrágica (CH) es una de las complicaciones del TCH y

su incidencia varía entre el 10% y el 60% de los casos trasplantados, se caracteriza por ser un proceso inflamatorio hemorrágico de la mucosa vesical y puede presentarse en 4 grados de intensidad. Los estudios demuestran que existe una relación entre el uso de fármacos quimioterapéuticos, especialmente la ciclofosfamida, con los virus urotrópicos como el poliomavirus (BKV y JCV), el adenovirus (ADV) y el citomegalovirus (CMV). Los métodos de tratamiento y profilaxis pueden ser la interrupción o la reducción de los fármacos, así como la hiperhidratación, la irrigación continua de la vejiga con alumbre y/o formol, así como la terapia viral con el uso de cidofovir. Existe una alta tasa de pacientes afectados por esta complicación, por lo que el objetivo de este estudio es una revisión bibliográfica, siendo los criterios de inclusión los artículos que describen la incidencia y los métodos farmacoterapéuticos utilizados, quedando excluidos del estudio aquellos en los que los pacientes no se ajustan a estas características. En base a los datos, se concluye que la CH tiene una gran importancia en la salud pública debido a su alta tasa de morbilidad y mortalidad en los pacientes después de la CHT. Aun así, el CH tardío y/o temprano necesita una mayor atención al paciente en una evaluación individual e independiente. **Palabras clave:** Cistitis; Trasplante de células madre hematopoyéticas; Trasplante de médula ósea.

1. Introdução

O Transplante de Medula Óssea e/ou Células Hematopoiéticas (HCT) consiste na infusão de células tronco coletadas de um doador saudável em um receptor doente com o intuito de repovoar o sistema hematopoiético. Esse tratamento é considerado bastante efetivo, como também é indicado para diversas patologias incluindo leucemias, linfomas, deficiências enzimáticas, hemoglobinopatias e síndromes de falência medular (Massoud et al., 2022; Niederwieser et al., 2016).

Os transplantes de células tronco hematopoiéticas são classificados de acordo com a fonte do enxerto: autólogo (feito com a medula do próprio paciente), alogênica (o transplante é de progênie do pai/mãe ou irmão(ã) ou de um doador não aparentado) ou haploidêntico (há apenas um haplótipo em comum ao paciente e usualmente sua compatibilidade gira em torno de 50%), sendo compatíveis geneticamente – HLA (Human Leukocyte Antigen) com o receptor (Fujita et al., 2022; Niederwieser et al., 2016).

Há uma incidência de 2 a 3 vezes maior da cistite hemorrágica relacionada a BK vírus de grau III e IV em doadores haploidênticos, devido a deficiências na imunidade após o transplante pelo HLA incompatível, sendo os linfócitos T incompatíveis com as células apresentadoras de antígenos virais (Copelan et al., 2019).

O paciente é submetido a um regime de condicionamento, podendo ser Mieloablativo, Não Mieloablativo ou de Intensidade Reduzida, ao qual é constituído por quimioterapia associada ou não a radioterapia na intenção de destruir toda a medula do paciente de forma irreversível, para assim, lhe possibilitar receber o novo enxerto de células. No entanto, esses pacientes percorrem um longo período até a “pega” da nova medula transplantada, logo, uma série de complicações clínicas posteriores estão correlacionadas a alta mortalidade e morbidade (Copelan et al., 2019; Jaiswal et al., 2020).

A cistite hemorrágica (CH) é uma grave complicação da HTC, sua incidência varia de 10% a 60% dos casos transplantados e caracteriza-se por um processo inflamatório associado a hemorragia da mucosa da bexiga, variando de hematúria microscópica à dor intensa com hematúria macroscópica e coágulos (Copelan et al., 2019; Coomes et al., 2018).

O desenvolvimento da cistite hemorrágica pode ser de origem precoce ou tardia. A CH precoce ocorre dentro de um período de até 3 dias após o término do regime de condicionamento e está associada ao uso do Bussulfano e a Ciclofosfamida (Cy) que tem a acroleína como metabólito ativo, sendo tóxico para o urotélio prejudicando a mucosa da bexiga. Enquanto a CH tardia se desenvolve a partir do 3º dia do condicionamento e alguns agentes de risco estão associados ao seu surgimento, como: Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) aguda, condicionamento mieloblástico, doadores não relacionados e infecção por vírus urotrópicos, tais como BK vírus, JC vírus, Citomegalovírus e Adenovírus (Arango & Cardona, 2020; Jaiswal et al., 2020; Copelan et al., 2019).

Devido à alta incidência de casos de CH e por sua importância clínica, esse trabalho teve como objetivo avaliar a incidência da cistite hemorrágica em pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco-Hematopoiéticas visando identificar as causas e as indicações farmacoterapêuticas utilizadas no tratamento dos pacientes.

2. Metodologia

O estudo em questão trata-se de uma revisão integrativa da literatura, segundo Souza et al. (2010), com caráter exploratório-descritivo, de abordagem qualitativa, que busca apresentar e discutir acerca da incidência e farmacoterapia da cistite hemorrágica em pacientes submetidos a transplante de medula óssea.

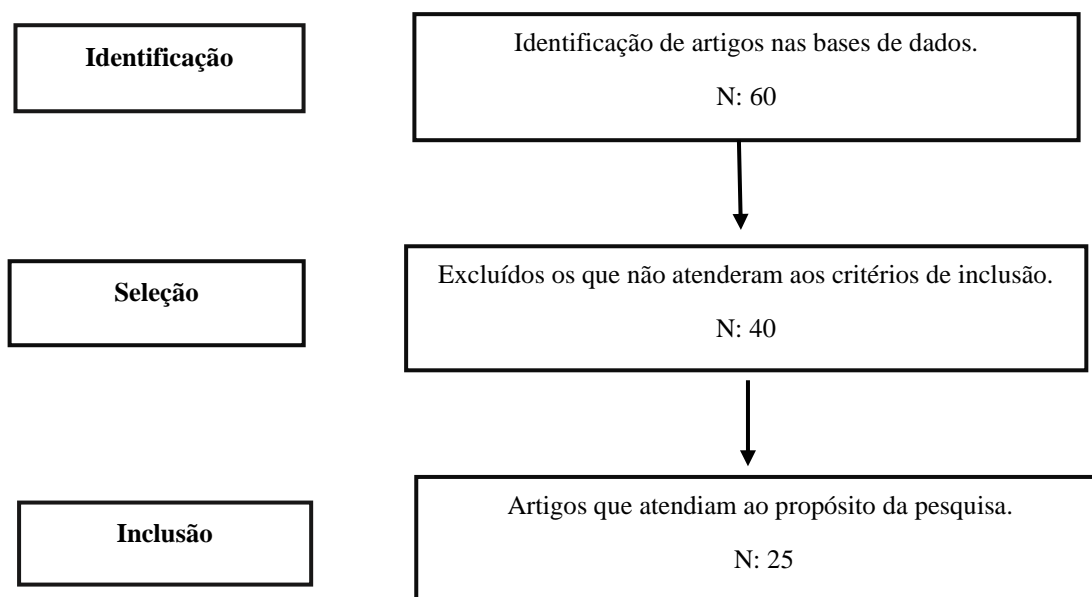
A pesquisa foi realizada com base em uma análise do conteúdo dos artigos, em que constaram as seguintes etapas: 1- identificação do tema; 2- critérios de inclusão e exclusão; 3- classificação dos artigos selecionados; 4- análise crítica dos artigos; 5- discussão dos resultados; 6- compêndio de revisão.

Para a progressão dos artigos utilizou-se as bases de dados Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), Pubmed (*U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health*), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico. Foram utilizados descritores e linguagem natural de forma combinada a partir dos termos e seus correlatos: “*Cystitis*”, “*Hematopoietic stem cell transplantation*” e “*Bone marrow transplantation*”.

Os critérios de inclusão aplicados sobre os resultados foram: (1) texto está disponível em sua integralidade; (2) artigos publicados entre 2016-2022; (3) escritos nos idiomas, português, inglês, espanhol e francês; (5) estar diretamente relacionado ao objetivo de estudo ora apresentado. Os critérios de exclusão foram: (1) publicações repetidas em bases de dados diferentes; (2) teses; (3) dissertações; (4) artigos incompletos; (5) resumos expandidos.

Assim, foram mantidos 60 artigos encontrados nas bases de dados, e excluídos todos os trabalhos que não atenderam aos critérios de inclusão, restando apenas 40 artigos. Em seguida realizou a leitura prévia para identificar os que atendiam aos propósitos da pesquisa, visto que, os que não estavam relacionados a temática abordada, não foram aproveitados, e restaram aos todos 25 artigos, que foram analisados e catalogados por atenderem a finalidade da pesquisa.

Figura 1 - Fluxograma de seleção de estudos.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados e Discussão

A presente pesquisa baseou-se na análise de artigos que descreviam com clareza a incidência de casos e o tempo de desenvolvimento da cistite hemorrágica, bem como parâmetros relacionados a graus da patologia; características do vírus causador da cistite; diferença entre os títulos virais no sangue e na urina; os tipos de condicionamento para o transplante, tipos

de doador, regime utilizado como profilaxia para DECH e conseqüentemente para a cistite hemorrágica e sua farmacoterapia funcional.

Dos artigos analisados neste estudo, obteve-se um total de 60 artigos, porém apenas 40 artigos estavam relacionados ao tema pertinente ao trabalho. Tendo em vista os critérios adotados na metodologia para elaboração desta pesquisa apenas 25 artigos se enquadraram para responder os objetivos específicos desta pesquisa no qual estão dispostos no Quadro 1.

Quadro 1 - Distribuição dos artigos selecionados e analisados segundo autores e ano.

| Autor (Ano) | Título | Conclusão |
|--|---|--|
| Aldiwani, M., Tharakan, T., Al-Hassani, A., Gibbons, N., Pavlu, J., & Hrouda, D. (2019). | BK virus associated haemorrhagic cystitis. a systematic review of current prevention and treatment strategies. | Não houve evidências claras profiláticas, assim como o uso de Alúmen e outros métodos intravesicais. O cidofovir foi bastante citado, porém sua evidência é baixa. |
| Almalag, H. M., Alasmari, S. S., Alrayes, M. H., Binhameed, M. A., Alsudairi, R. A., Alosaimi, M. M., ... & Alarfaj, A. S. (2021). | Incidence of hemorrhagic cystitis after cyclophosphamide therapy with or without mesna: a cohort study and comprehensive literature review. | Nesse estudo de coorte, verificou-se que o grande fator da cistite hemorrágica é diretamente proporcional a dose de terapia da ciclofosfamida. |
| AlSaedi, H., Mohammed, R., Siddiqui, K., Al-Ahmari, A., AlSaud, B., Almousa, H., ... & Ayas, M. (2022). | HLA-haploidentical donor transplants with post-transplant cyclophosphamide in children with primary immune deficiency disorders | O estudo conclui que pacientes submetidos a transplante haploidentico, em pós ciclofosfamida, foi bastante efetivo com quimerismo de doador estável. |
| Arango, M., & Cardona, D. (2020). | Hemorrhagic cystitis after haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide: protective effect of MESNA continuous infusion | A administração da MESNA profilática em infusão contínua garantiu uma menor incidência da cistite hemorrágica, em comparação à infusão por bolus intermitente (5,6% versus 27,8%). |
| Atila, E., Ateş, C., Uslu, A., Atila, P. A., Dolapçı, I., Tekeli, A., & Topçuoğlu, P. (2020). | Prospective analysis of hemorrhagic cystitis and BK viremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation | O teste de monitoramento do BK PCR no plasma em diferentes períodos (0,30,60 dias) têm uma alta especificidade e sensibilidade para auxiliar no diagnóstico e tratamento da HC-BKV. |
| Castro Junior, C. G. D., Gregianin, L. J., & Brunetto, A. L. (2001). | Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. | Mesmo com diversos índices de possíveis complicações, o transplante de medula óssea é o método mais eficaz no combate a doenças que não apresentam outras terapêuticas aceitáveis. |
| Cesaro, S., Dalianis, T., Hanssen Rinaldo, C., Koskenvuo, M., Pegoraro, A., Einsele, H., ... & Hirsch, H. H. (2018). | ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell 8transplant recipients. | A irrigação vesical possui uma ação profilática, porém, limitada, como também, a oxigenoterapia hiperbárica e cola de fibrina mostram-se eficazes, contudo, em uma pequena série de casos. O cidofovir mesmo relatado, não garante seu uso de forma regular. |
| Cheuk, D. K., Lee, T. L., Chiang, A. K., Ha, S. Y., Lau, Y. L., & Chan, G. C. (2007). | Risk factors and treatment of hemorrhagic cystitis in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation. | A formalina intravesical revelou-se eficaz e segura para o tratamento da cistite hemorrágica grave. |
| Coomes, E. A., Wolfe, A., Michelis, F. V., Thyagu, S., Viswabandya, A., Lipton, J. H., ... & Deotare, U. (2018). | Efficacy of cidofovir in treatment of BK virus-induced hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. | Houve ao mínimo uma resposta parcial significativa em todos os pacientes estudados com o uso do cidofovir, porém há a necessidade de mais estudos devido seu potencial toxicidade renal. |
| Copelan, O. R., Sanikommu, S. R., Trivedi, J. S., Butler, C., Ai, J., Ragon, B. K., ... & He, J. (2019). | Higher incidence of hemorrhagic cystitis following haploidentical related donor transplantation compared with matched related donor transplantation. | A incidência é maior naqueles receptores haploidenticos, devido a imunodeficiência do transplante HLA incompatível, independente da intensidade farmacológica. |
| de Oliveira, T. M. R., Romão, A. J. C., de Oliveira, P. M. S., Gaspar, S. R. S., Guerreiro, F. M. G., & Lopes, T. M. M. (2016). | Oxigenoterapia hiperbárica na cistite rádica hemorrágica. | A diminuição da hematúria foi detectada na maioria dos pacientes e uma pequena quantidade desses, apresentaram efeitos adversos, garantindo sua eficiência no tratamento inicial da HC. |
| Dybko, J., Piekarska, A., Agrawal, S., Makuch, S., Urbaniak-Kujda, D., Biernat, M., ... & Gil, L. (2022). | BKV Related Hemorrhagic Cystitis—An Insight into Risk Factors and Later Complications—An Analysis on Behalf of Polish Adult Leukemia Group. | Mostrou-se que a medição da viremia do vírus BK no dia +21 pós transplante de medula óssea, é útil para a previsão de uma possível cistite hemorrágica. |

| | | |
|--|---|--|
| Fujita, A., Kobatake, K., Fukushima, T., Takemoto, K., Miyamoto, S., Kitano, H., ... & Hinata, N. (2022). | Successful treatment of BK virus-associated severe hemorrhagic cystitis with bilateral single-J ureteral stenting. | A colocação de um stent ureteral em seguida do cateter de Foley é um método simples e eficaz para a HC grave sendo uma alternativa considerada antes de uma intervenção cirúrgica. |
| Furmaga, J., Kowalczyk, M., Zapolski, T., Furmaga, O., Krakowski, L., Rudzki, G., ... & Jakubczak, A. (2021). | BK Polyomavirus—Biology, Genomic Variation and Diagnosis. | A amplificação do DNA viral na urina por PCR e qPCR como método não invasivo é competente para o detectar a presença do vírus. |
| Hoffbrand, A. V., & Moss, P. A. (2013). | Fundamentos em hematologia. | Fundamentos em hematologia. |
| Imlay, H., Xie, H., Leisenring, W. M., Duke, E. R., Kimball, L. E., Huang, M. L., ... & Boeckh, M. (2020). | Presentation of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. | Alto grau de viremia como também de citopenia estão associados ao prolongamento da cistite hemorrágica por vírus BK. |
| Jaiswal, S. R., Singhal, P., Thatai, A., Bhagwati, G., Aiyer, H. M., Chakrabarti, A., & Chakrabarti, S. (2020). | Impact of extended infusional mesna prophylaxis on the incidence of BK viruria and hemorrhagic cystitis following post-transplantation 18cyclophosphamide and CTLA4Ig-based haploidentical transplantation. | O uso da MESNA juntamente com a redução da alorreatividade associada a CTLA4Ig é responsável pela diminuição da virúria BK e cistite hemorrágica no transplante de medula óssea haploidentico. |
| Lionel, S. A., Abraham, A., Mathews, V., Lakshmi, K., Abraham, A. M., & George, B. (2022). | BK polyomavirus hemorrhagic cystitis in hematopoietic cell transplant recipients. | Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da HC têm-se a DECH aguda, ITU bacteriana e a doença residual, cabendo estratégias terapêuticas para reduzir mortalidades. |
| Mac, S., Ngo, D., Yang, D., Chen, J., Ali, H., Arslan, S., ... & Al Malki, M. M. (2021). | Use of high-dose mesna and hyperhydration leads to lower incidence of hemorrhagic cystitis after posttransplant cyclophosphamide-based allogeneic transplantation. | A hiper-hidratação com o uso da MESNA é um método eficaz para a prevenção da HC grave associada a ciclofosfamida pós-transplante. |
| Massoud, R., Gagelmann, N., Fritzsche-Friedland, U., Zeck, G., Heidenreich, S., Wolschke, C., ... & Kröger, N. (2022). | Comparison of immune reconstitution between anti-T-lymphocyte globulin and posttransplant cyclophosphamide as acute graft-versus-host disease prophylaxis in allogeneic myeloablative peripheral blood stem cell transplantation. | É seguro que em células T CD8+, célula NK, célula NKT, a reconstituição imune de células T é observada melhor no grupo de globulina de linfócitos anti-célula T do que a CD4+ no grupos de ciclofosfamida pós-transplante. |
| Ngo, D., Samuels, D., Chen, J., Koller, P. B., & Al Malki, M. M. (2022). | A Clinical Review of the Different Strategies to Minimize Hemorrhagic Cystitis Associated with the Use of Post-Transplant Cyclophosphamide in an Allogeneic Transplant. | A hiper-hidratação é uma estratégia de prevenção eficaz, porém pode causar sobrecarga hídrica, além do uso da MESNA em 100% da dose de ciclofosfamida pode ser efetivo. |
| Niederwieser, D., Baldomero, H., Szer, J., Gratwohl, M., Aljurf, M., Atsuta, Y., ... & Gratwohl, A. (2016). | Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. | O TCTH mundial teve um aumento ao longo dos anos, sendo 57%alogênico > 38%autólogo. Houve um maior aumento nos TCTH alogênico e haploidenticos e em menor, no sangue do cordão umbilical. |
| Reis, M. A., & Visentainer, J. E. (2004). | Reconstituição imunológica após o transplante de medula óssea alogênico. | As manifestações de células T-CD4+ ocorre nos primeiros dias ao passo que a modificação entre CD4+ - CD8+ é em seguida e com a rápida normalização das células NK. O único desequilíbrio ocorre dentro de um ano é a produção insuficiente de IgG e IgA. |
| Silva, M. J. S. D. (2018). | Atenção oncológica e assistência farmacêutica no Sistema Único de Saúde. | É necessário que haja um avanço da gestão e organização da rede de atenção oncológica e da assistência farmacêutica, além de ações para melhorar a qualidade do cuidado em oncologia. |
| Tooker, G. M., Stafford, K. A., Nishioka, J., Badros, A. Z., & Riedel, D. J. (2020). | Intravesicular cidofovir in the treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis following hematopoietic stem cell transplantation. | 88% dos pacientes com BKV-HC tiveram melhora clínica significativa após o uso do cidofovir intravesical, com o menor índice de nefrotoxicidade. |

Fonte: Autores (2022).

Segundo Copelan et al. (2019) a incidência da HC em pacientes que receberam enxerto de doador haploidentico é bem maior do que de doadores relacionados alogênicos (MRD), uma taxa de 54,9% versus 25,6% e em graus de CH 3 e 4, teve-se que em transplantes de doadores haploidenticos foi 17,0% comparado aos de MRD, 5,1%. Entendem-se que receptores MRD, retêm imunidade antiviral, ou seja, no contexto da disparidade de HLA após enxertos em que a compatibilidade gira em torno

de 50%, os linfócitos T são incompatíveis com as células apresentadoras de antígenos virais. Com isso, o TCTH de doador haploidêntico está relacionado a uma maior taxa de HC do que em TCTH MRD, apesar da forma e/ou intensidade de profilaxia da DECH (Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro), ou seja, mesmo com a diminuição da imunossupressão, nesse tipo de receptor se torna eficaz, visto que a imunidade antiviral se encontra inerentemente afetada.

Estudos apontam uma série de métodos preventivos e não específicos que podem ser utilizados no tratamento da cistite hemorrágica, Cesaro et al. (2018), destaca a hiper-hidratação e irrigação da bexiga e em seu estudo prospectivo, a irrigação vesical através de um cateter de Foley de três vias, não mostrou resultados sucintos na redução da HC, porém foi observado uma queda na duração média da HC e na hospitalização. No entanto, este método apresenta como desvantagem desta medida profilática, os riscos de sobrecarga hídrica na hiper-hidratação e o método desagradável do posicionamento do cateter de Foley.

Tooker et al. (2019), diz que o método de tratamento atual para a Cistite Hemorrágica por vírus BK, baseia-se na melhoria da sintomatologia, o que se caracteriza a hiper-hidratação, transfusões de glóbulos vermelhos e plaquetas, redução gradual da imunossupressão e irrigação contínua da bexiga. O mesmo, cita Coomes et al. (2018), que as medidas de suporte se firmam em uma terapia sintomática.

Como mecanismo para freiar a toxicidade causada pela acroleína na bexiga, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica, solicita a utilização da MESNA (2-mercaptoetanossulfonato de sódio) com diurese salina, nas altas doses de CP durante o quadro de TCTH (Mac et al., 2021). Em contrapartida, há controversas no que diz respeito a eficácia do uso da MESNA entre os autores após a realização dos estudos.

De acordo com Mac et al. (2021) duas pesquisas de coortes de modo preventivo durante o pré condicionamento de 100 pacientes, demonstraram que a taxa de hidratação $\geq 125\text{ml/h}$ e taxa de hidratação = 250 mL/h com furosemida diurese foi tão eficaz quanto a MESNA em um custo menor e que a MESNA em elevadas doses, reduz a incidência de HC viral através do seu efeito protetor, porém como a HC é multifatorial, a utilização da MESNA em altas doses somada a hiper-hidratação com diurese forçada, abranda apenas uma das causas da HC viral, levando a gravidade do caso quando comparado ao quadro de HC químico. Almalag et al, 2020, diz que a MESNA pode elevar o risco de desenvolver HC, indicando que seu uso não é profilático para o desenvolvimento de HC.

Arango & Cardona (2020), relatam que a administração da MESNA em infusão contínua, em pacientes haplo-TCTH com terapia profilática com Ciclofosfamida (PT-CY) teve uma menor incidência. Primeiramente, ela foi administrada em bolus intermitente e a ocorrência de HC foi de 27,8%, após a sua inclusão na forma de infusão, a incidência caiu para 5,6% não houve diferenças na frequência de efeitos colaterais comum relatados nos dois métodos de utilização. Concluindo que pacientes após haplo-TCTH com PT-CY a forma de infusão contínua da MESNA é uma maneira eficaz na prevenção da HC.

A terapia com retrovirais mostra-se ter um grande impacto na literatura científica, vários estudos retrospectivos como também série de casos, recomendam o Cidofovir que é um análogo de nucleotídeo de citosina, demonstrou ser eficaz na redução da replicação viral do DNA do BKV extracelular em células epiteliais do túbulo proximal renal em estudos in vitro, de 90% (Tooker et al., 2019), sendo administrado tanto por via intravenosa como intravesical, apesar de ter um efeito nefrotóxico pela via intravenosa. Tem uma meia-vida de 15 a 65h, o que possibilita uma posologia em intervalos semanais e para diminuir sua nefrotoxicidade, a utilização da probenecida, inibindo a captação do cidofovir nas células epiteliais tubulares renais têm se mostrado satisfatório. A exemplo relatado por Cesaro et al. (2018), com o uso do Cidofovir, registrou uma depuração na viremia por BK em 81%, porém apenas 20% da virúria nos pacientes.

Em um estudo realizado por Tooker et al. (2019), dos 33 casos, com quadros de Cistite Hemorrágica após 37 dias de TCTH, de BKPyV-HC tratados com 2 doses intravesicular de Cidofovir a 5 mg/kg , 88% apresentaram melhora clínica completa ou parcialmente, tendo como complicações, espasmos da bexiga em 12% dos pacientes e apesar da possibilidade de uma absorção sistêmica, o risco nefrotóxico é inferior naqueles pacientes tratados com Cidofovir intravesicular. Coomes et al. (2018),

descrevem que 67% dos pacientes tiveram uma resposta clínica parcial e 33% uma resposta completa após a administração do Cidofovir para Cistite Hemorrágica por BK vírus de grau 3-4, posterior a terapia ineficiente com Ciprofloxacina e Leflunomida e taxas equivalentes entre a aplicação intravenosa e intravesical. Contudo, mesmo com a melhora clínica, não houve mudança significativa na virúria ou viremia do BK vírus.

A Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB) é segura pela sua baixa toxicidade, para o tratamento da CH refratária através da radiação pélvica, pois o aumento do gradiente de oxigênio promove a angiogênese com consequente regeneração do urotélio (Aldiwani et al., 2019), porém o acesso restrito à câmara hiperbárica, a disponibilidade limitada, a dificuldade de instalações de salas adequadas são os principais pontos de suas desvantagens (Cesaro et al., 2018).

De acordo com Oliveira et al. (2016) em um tratamento com OHB, 89% dos pacientes apresentaram melhora na hematúria, sendo 67% com resolução total e 22,7% parcialmente. Dos 10,2% que não obtiveram melhora, 1,1% houve agravamento da hematúria. O critério utilizado para o estudo, foram daqueles pacientes com necessidade transfusional, ou seja, o que demonstra a gravidade dos casos utilizados. Dos 176 casos tratados, apenas 3 (1,1) apresentaram gravidade e efeitos adversos, porém um número pequeno comparado aos quase 90% que apresentaram melhora clínica.

As Células Mesenquimais (CM) podem se diferenciar em tecido ósseo, cartilaginoso e adiposo, afetam os linfócitos B e T e células NK devido às suas propriedades imunomoduladoras e antiinflamatórias usadas para induzir o reparo tecidual. Cesaro e colaboradores em 2018, utilizou células mesenquimais de estroma de terceiros infundidas em sete pacientes com HC por BK vírus, deles, em 5 pacientes apresentaram melhora na hematúria e com poucos efeitos colaterais, porém ainda relata o aparecimento posteriormente de um efeito pró-trombótico das células do estroma mesenquimal, ao qual levanta um questionamento sobre seu uso.

Há poucos relatos sobre a utilização do estrogênio como tratamento para a cistite hemorrágica, pela sua ação anti-inflamatória, em um estudo apresentado por Cheuk et al. (2006), o estrogênio foi tentado em 6 pacientes (42,9%) porém não houve melhora clínica e dos 6 pacientes, 5 necessitaram de outros tratamentos adicionais para a cistite.

Por possuir um efeito hemostático, levando a formação de trombina e de um tampão hemostático, o Fator VII Recombinante Ativado (rFVIIa) e o uso de Fator XIII foi avaliado em uma pequena série de casos por Cheuk et al, 2006 tendo uma taxa de resposta de 75-100%, porém não foi descrito o método de análise dos pacientes ao uso dos fatores de coagulação, entretanto a complicação relatada foi do surgimento de trombose.

O uso dos tratamentos cirúrgicos inclui embolização e eletrocoagulação da mucosa, sendo seguros e eficazes contra a HC refratária grave (Atilla et al., 2019). A embolização nas artérias vesicais, reduzem a hipervascularização da bexiga, em um estudo 8 pacientes obtiveram resultado satisfatório, sendo 6 após a primeira intervenção e 2, após a segunda embolização, tendo 2 sem sucesso no tratamento, entretanto o risco de necrose na bexiga foi relatado (Almalag et al., 2020). Podendo ser utilizadas também aplicações tópicas na mucosa da bexiga pelo método de cistoscopia, para obter uma hemostasia.

Cesaro et al. (2018) relatou uma resposta de 83% em um estudo com 35 pacientes, assim como os locais de sangramento são cauterizados e colocados cola de fibrina nas partes lesadas da mucosa, através de intervenções endoscópicas, porém complicações possíveis são a obstrução dos ereteres. A cistectomia é referida como sendo o último recurso para os casos de cistite hemorrágica refratária, sendo feita a nível parcial para a preservação da uretra e colo vesical, dando possibilidade a uma capaz reconstrução cirúrgica futura (Dybko et al., 2022).

4. Considerações Finais

Com base nos dados apresentados, foi evidenciado que a Cistite Hemorrágica em pacientes pós Transplante de Medula Óssea, têm uma grande importância na saúde pública, visto que sua taxa de morbidade e mortalidade é bastante alta em comparação com os índices de casos de Transplante de Medula Óssea. Sendo assim, a Cistite Hemorrágica tardia e/ou precoce,

ainda pouco relatada na literatura e sem uma terapia totalmente eficaz, necessita de uma maior atenção junto ao paciente numa avaliação individual e independente, analisando caso a caso.

Dessa maneira, recomenda-se mais estudos, porém, específicos e detalhados, em que haja uma quantidade maior de pacientes, investigando as possíveis causas da Cistite Hemorrágica para uma eficiente profilaxia, como também o uso dos métodos de tratamento para que suceda seu uso de forma regular.

Referências

- Aldiwani, M., Tharakan, T., Al-Hassani, A., Gibbons, N., Pavlu, J., & Hrouda, D. (2019). BK virus associated haemorrhagic cystitis. a systematic review of current prevention and treatment strategies. *International Journal of Surgery*, 63, 34-42.
- Almalag, H. M., Alasmari, S. S., Alrayes, M. H., Binhameed, M. A., Alsudairi, R. A., Alosaimi, M. M., ... & Alarfaj, A. S. (2021). Incidence of hemorrhagic cystitis after cyclophosphamide therapy with or without mesna: a cohort study and comprehensive literature review. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 27(2), 340-349.
- AlSaedi, H., Mohammed, R., Siddiqui, K., Al-Ahmari, A., AlSaud, B., Almousa, H., ... & Ayas, M. (2022). HLA-haploidentical donor transplants with post-transplant cyclophosphamide in children with primary immune deficiency disorders. *Bone Marrow Transplantation*, 57(4), 668-670.
- Arango, M., & Cardona, D. (2020). Hemorrhagic cystitis after haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide: protective effect of MESNA continuous infusion. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 26(8), 1492-1496.
- Atilla, E., Ateş, C., Uslu, A., Atilla, P. A., Dolapçı, I., Tekeli, A., & Topçuoğlu, P. (2020). Prospective analysis of hemorrhagic cystitis and BK viremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Turkish Journal of Hematology*, 37(3), 186.
- Castro Junior, C. G. D., Gregianin, L. J., & Brunetto, A. L. (2001). Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. *Jornal de pediatria (Rio de Janeiro)*. Vol. 77, n. 5 (2001), p. 345-360.
- Cesaro, S., Dalianis, T., Hanssen Rinaldo, C., Koskenvuo, M., Pegoraro, A., Einsele, H., ... & Hirsch, H. H. (2018). ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(1), 12-21.
- Cheuk, D. K., Lee, T. L., Chiang, A. K., Ha, S. Y., Lau, Y. L., & Chan, G. C. (2007). Risk factors and treatment of hemorrhagic cystitis in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant International*, 20(1), 73-81.
- Coomes, E. A., Wolfe, A., Michelis, F. V., Thyagu, S., Viswabandya, A., Lipton, J. H., ... & Deotare, U. (2018). Efficacy of cidofovir in treatment of BK virus-induced hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 24(9), 1901-1905.
- Copelan, O. R., Sanikommu, S. R., Trivedi, J. S., Butler, C., Ai, J., Ragon, B. K., ... & He, J. (2019). Higher incidence of hemorrhagic cystitis following haploidentical related donor transplantation compared with matched related donor transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25(4), 785-790.
- de Oliveira, T. M. R., Romão, A. J. C., de Oliveira, P. M. S., Gaspar, S. R. S., Guerreiro, F. M. G., & Lopes, T. M. M. (2016). Oxigenoterapia hiperbárica na cistite rádica hemorrágica. *Acta Urológica Portuguesa*, 33(1), 1-5.
- Dybko, J., Piekarska, A., Agrawal, S., Makuch, S., Urbaniak-Kujda, D., Biernat, M., ... & Gil, L. (2022). BKV Related Hemorrhagic Cystitis—An Insight into Risk Factors and Later Complications—An Analysis on Behalf of Polish Adult Leukemia Group. *Cancers*, 14(3), 764.
- Fujita, A., Kobatake, K., Fukushima, T., Takemoto, K., Miyamoto, S., Kitano, H., ... & Hinata, N. (2022). Successful treatment of BK virus-associated severe hemorrhagic cystitis with bilateral single-J ureteral stenting. *IJU Case Reports*.
- Furmaga, J., Kowalczyk, M., Zapolski, T., Furmaga, O., Krakowski, L., Rudzki, G., ... & Jakubczak, A. (2021). BK Polyomavirus—Biology, Genomic Variation and Diagnosis. *Viruses*, 13(8), 1502.
- Hoffbrand, A. V., & Moss, P. A. (2013). Fundamentos em hematologia. In *Fundamentos em Hematologia* (pp. 454-454).
- Imlay, H., Xie, H., Leisenring, W. M., Duke, E. R., Kimball, L. E., Huang, M. L., ... & Boeckh, M. (2020). Presentation of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood advances*, 4(4), 617-628.
- Jaiswal, S. R., Singhal, P., Thatai, A., Bhagwati, G., Aiyer, H. M., Chakrabarti, A., & Chakrabarti, S. (2020). Impact of extended infusional mesna prophylaxis on the incidence of BK viremia and hemorrhagic cystitis following post-transplantation cyclophosphamide and CTLA4lg-based haploidentical transplantation. *Annals of Hematology*, 99(4), 839-845.
- Lionel, S. A., Abraham, A., Mathews, V., Lakshmi, K., Abraham, A. M., & George, B. (2022). BK polyomavirus hemorrhagic cystitis in hematopoietic cell transplant recipients. *Journal of Global Infectious Diseases*, 14(1), 17.
- Mac, S., Ngo, D., Yang, D., Chen, J., Ali, H., Arslan, S., ... & Al Malki, M. M. (2021). Use of high-dose mesna and hyperhydration leads to lower incidence of hemorrhagic cystitis after posttransplant cyclophosphamide-based allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 56(10), 2464-2470.
- Massoud, R., Gagelmann, N., Fritzsche-Friedland, U., Zeck, G., Heidenreich, S., Wolschke, C., ... & Kröger, N. (2022). Comparison of immune reconstitution between anti-T-lymphocyte globulin and posttransplant cyclophosphamide as acute graft-versus-host disease prophylaxis in allogeneic myeloablative peripheral blood stem cell transplantation. *haematologica*, 107(4), 857.

Ngo, D., Samuels, D., Chen, J., Koller, P. B., & Al Malki, M. M. (2022). A Clinical Review of the Different Strategies to Minimize Hemorrhagic Cystitis Associated with the Use of Post-Transplant Cyclophosphamide in an Allogeneic Transplant. *Transplantation and Cellular Therapy*.

Niederwieser, D., Baldomero, H., Szer, J., Gratwohl, M., Aljurf, M., Atsuta, Y., ... & Gratwohl, A. (2016). Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone marrow transplantation*, 51(6), 778-785.

Reis, M. A., & Visentainer, J. E. (2004). Reconstituição imunológica após o transplante de medula óssea alogênico. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 26, 212-217.

Silva, M. J. S. D. (2018). *Atenção oncológica e assistência farmacêutica no Sistema Único de Saúde*. (Doctoral dissertation).

Souza, M T D, Silva, M D D, & Carvalho, R D (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8, 102-106.

Tooker, G. M., Stafford, K. A., Nishioka, J., Badros, A. Z., & Riedel, D. J. (2020). Intravesicular cidofovir in the treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis following hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Pharmacotherapy*, 54(6), 547-553.