



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

LEONARDO MICHELLIN PARRA

**INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À CISTITE
HEMORRÁGICA EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE ALOGÊNICO
DE CÉLULAS HEMATOPOIÉTICAS**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de
Mestre Biotecnologia Médica - Pesquisa e
Desenvolvimento.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Clarisse Martins Machado

**Botucatu
2026**

LEONARDO MICHELLIN PARRA

INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À
CISTITE HEMORRÁGICA EM RECEPTORES DE
TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS
HEMATOPOIÉTICAS

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre em
Biotecnologia Médica - Pesquisa e
Desenvolvimento.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Clarisse Martins Machado

Botucatu

2026

P259i	Parra, Leonardo Michellin Incidência e fatores de risco associados à Cistite Hemorrágica em receptores de transplante alogênico de células hematopoiéticas / Leonardo Michellin Parra. -- Botucatu, 2026 46 p. : tabs. Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu Orientadora: Clarisse Martins Machado 1. Polyomavirus BK. 2. hematúria. 3. viremia. 4. monitoramento. I. Título.
-------	---

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE LEONARDO MICHELLIN PARRA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA E DESENVOLVIMENTO (BIOTECNOLOGIA MÉDICA), DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 11 de março de 2026, às 8h, no(a) Via sistemas de videoconferência e outras ferramentas para comunicação a distância (Google Meet), realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de LEONARDO MICHELLIN PARRA, intitulada "Incidência e fatores de risco associados à cistite hemorrágica em receptores de transplante de células tronco hematopoiéticas.

°. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. CLARISSE MARTINS MACHADO (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Laboratório de Virologia / Instituto de Medicina Tropical de São Paulo - Universidade de São Paulo, Prof. Dr. RICARDO DE SOUZA CAVALCANTE (Participação Virtual) do(a) Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / UNESP / Câmpus de Botucatu - FMB, Profa. Dra. FABIANNE ALTRUDA DE MORAES COSTA CARLESSE (Participação Virtual) do(a) Unifesp - São Paulo - Instituto de Oncologia Pediátrica, Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: APROVADO . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. CLARISSE MARTINS MACHADO

 Documento assinado digitalmente
CLARISSE MARTINS MACHADO
Data: 11/03/2026 11:46:33-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, primeiramente aos meus pais, **Solange** e **Ademir**, que sempre me incentivaram em toda a minha trajetória de formação e dedicaram todo o seu amor e carinho. Ao meu irmão **Vinicius**, por todo o seu carinho e admiração. Ao meu noivo, **Vinicius M. B. Cardoso** por toda a ajuda durante o processo de escrita, mostrando que eu sou capaz de conseguir sempre mais. E ao meu cachorro, **Bilbo** que acompanhou várias vezes a escrita dessa dissertação.

Agradeço a minha orientadora, **Prof^a. Dr^a. Clarisse Martins Machado**, por todos os ensinamentos acadêmicos e pessoais durante minha trajetória na pós-graduação. Quando conversamos pela primeira vez sobre qual tópico escolher para o projeto, nunca imaginei que o BKPyV me levaria a tantos lugares.

Agradeço ao **Hospital Amaral Carvalho**, instituição onde iniciei minha vida profissional, por todos os serviços de saúde prestados à população com excelência. A toda a equipe do **Serviço de Transplante de Medula Óssea**, especialmente ao **Anderson J. Simioni**, pelo apoio nas análises estatísticas e gerenciamento dos dados.

Agradeço a equipe do Laboratório de Citoquímica, **Lilian, Leila e Juliana**, que executam os testes diagnósticos essenciais para o acompanhamento dos pacientes. Agradeço também a equipe do **Centro de Pesquisas Clínicas**, do qual tenho orgulho em fazer parte.

RESUMO

O transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas (TCH) é uma estratégia terapêutica consolidada para o tratamento de doenças hematológicas malignas e não malignas, porém está associado a complicações infecciosas relevantes decorrentes da imunossupressão intensa. Entre essas complicações, destaca-se a cistite hemorrágica (CH), especialmente quando associada à reativação do poliomavírus BK (BKPyV), evento que impacta a sobrevida pós TCH. Trata-se de um estudo retrospectivo, unicêntrico, realizado a partir da análise de prontuários eletrônicos de pacientes submetidos a TCH alogênico no Hospital Amaral Carvalho entre os anos de 2020 e 2024. Teve como objetivo avaliar incidência cumulativa (IC) e os fatores de risco associados à CH por BKPyV, bem como seu impacto na sobrevida global (SG) e na mortalidade relacionada ao transplante (MRT). Foram incluídos 310 pacientes que realizaram monitoramento semanal da viremia para BKPyV. Os dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos foram coletados, incluindo características do doador, tipo de transplante, regime de condicionamento, ocorrência de hematúria, reativação viral, doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), entre outros. A reativação do BKPyV foi observada em 49,7% dos pacientes, com mediana de ocorrência no dia +38 pós-transplante. A IC de CH por BKPyV foi de 8,7%. Na análise multivariada, a reativação do BKPyV esteve associada de forma significativa ao tipo de doador, sendo mais frequente em transplantes haploidênticos e não aparentados. Não foram identificadas variáveis estatisticamente significantes associadas à ocorrência de CH por BKPyV. A sobrevida global em dois anos foi de 67,4% e foi influenciada negativamente pelo doador haploidêntico ou não aparentado com mismatch, pelo regime de condicionamento não mieloablativo ou de intensidade reduzida e por performance status $\leq 80\%$ na admissão ao transplante. A MRT foi de 20,6% em dois anos, sendo significativamente associada à presença de cistite hemorrágica grave e ao condicionamento não mieloablativo. A presença de CH por BKPyV (grau III-IV) mostrou impacto significativo na MRT, configurando-se como fator de risco independente.

Palavras-chave: Polyomavirus BK, hematúria, viremia, monitoramento.

ABSTRACT

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a well-established therapeutic strategy for the treatment of malignant and non-malignant hematological diseases; however, it is associated with significant infectious complications resulting from intense immunosuppression. Among these complications, hemorrhagic cystitis (HC) stands out, particularly when associated with reactivation of BK polyomavirus (BKPyV), an event that impacts post-HSCT survival. This is a retrospective, single-center study conducted through the analysis of electronic medical records of patients who underwent allogeneic HSCT at Hospital Amaral Carvalho between 2020 and 2024. The objective was to evaluate the cumulative incidence (CI) and risk factors associated with BKPyV-related HC, as well as its impact on overall survival (OS) and transplant-related mortality (TRM). A total of 310 patients who underwent weekly monitoring of BKPyV viremia were included. Clinical, laboratory, and epidemiological data were collected, including donor characteristics, type of transplant, conditioning regimen, occurrence of hematuria, viral reactivation, graft-versus-host disease (GVHD), among others. BKPyV reactivation was observed in 49.7% of patients, with a median time of occurrence on day +38 post-transplant. The CI of BKPyV-related HC was 8.7%. In multivariate analysis, BKPyV reactivation was significantly associated with donor type, being more frequent in haploidentical and unrelated transplants. No statistically significant variables were identified as being associated with the occurrence of BKPyV-related HC. Two-year overall survival was 67.4% and was negatively influenced by haploidentical or mismatched unrelated donors, non-myeloablative or reduced-intensity conditioning regimens, and performance status $\leq 80\%$ at transplant admission. Two-year TRM was 20.6% and was significantly associated with the presence of severe hemorrhagic cystitis and non-myeloablative conditioning. The presence of BKPyV-related HC (grade III–IV) showed a significant impact on TRM, being characterized as an independent risk factor.

Keywords: BK polyomavirus, hematuria, viremia, monitoring.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma comparativo entre o diagnóstico da CH até 2018 e após o ECIL-6.	15
Figura 2 - Curva ROC para avaliação do valor preditor da quantificação da DNAemia para desenvolvimento da CH por BKPyV.....	26
Figura 3 - Incidência cumulativa da CH por BKPyV.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos pacientes (N=310).....	23
Tabela 2 - Análises univariada e multivariada das variáveis associadas à detecção de DNAemia por BKPyV.	25
Tabela 3 - Tabela de corte ideal baseado no Índice de Youden	27
Tabela 4 - Análises univariada e multivariada das variáveis associadas à CH por BKPyV.....	28
Tabela 5 - Análise univariada e multivariada das variáveis associadas à SG em 2 anos.....	29
Tabela 6 - Análises univariada e multivariada das variáveis associadas à MRT em 2 anos.	30
Tabela 7 - Análises univariada e multivariada das variáveis associadas à DECH aguda.	32
Tabela 8 - Análises univariada e multivariada das variáveis associadas à DECH crônica.	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATG	Globulina Antitimócito
AUC	Área sob a curva
BKPyV	Poliomavírus BK
CH	Cistite Hemorrágica
CMV	Citomegalovírus
CTP	Células Tronco Periféricas
CyPos	Ciclofosfamida pós-transplante
DECH	Doença do Enxerto contra o Hospedeiro
DNAemia	Presença de DNA viral detectável no sangue
EBV	Vírus Epstein-Barr
ECIL	European Conference on Infections in Leukemia
HAC	Hospital Amaral Carvalho
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation–Comorbidity Index
HHV-6	Herpesvírus Humano tipo 6
HLA	Human Leukocyte Antigen
HR	Hazard Ratio
IC	Incidência Cumulativa
LTA _g	Large T Antigen
MAC	Myeloablative Conditioning
MESNA	2-mercaptoetano-sulfonato de sódio
MO	Medula Óssea
MRT	Mortalidade Relacionada ao Transplante
NMA	Condicionamento não mieloablativo
qPCR	Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa
RIC	Reduced Intensity Conditioning
ROC	Receiver Operating Characteristic
SG	Sobrevida Global
StAg	Small t Antigen
TBI	Total Body Irradiation
TCH	Transplante de Células Hematopoiéticas
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VP	Viral Proteins

VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS	13
1.2 CISTITE HEMORRÁGICA: DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO	14
1.3 POLIOMAVÍRUS BK (BKPyV)	16
1.4 CH POR BKPyV: PATOGENIA E FATORES DE RISCO	16
1.5 MANEJO DA CH EM TCH	17
2. OBJETIVOS	19
2.1 OBJETIVO GERAL	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3. MÉTODOS	19
3.1- DESENHO DO ESTUDO E CASUÍSTICA	19
3.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO	19
3.3. INFRAESTRUTURA DO HOSPITAL AMARAL CARVALHO	20
3.4. VARIÁVEIS DE INTERESSE INCLUÍDAS NO ESTUDO	20
3.5. IDENTIFICAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA HEMATÚRIA	20
3.6. DETECÇÃO DO BKPyV EM SANGUE E URINA	21
3.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA	21
3.8. ASPECTOS ÉTICOS	22
4. RESULTADOS	22
4.1. CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	22
4.2. HEMATÚRIA E SINTOMAS URINÁRIOS	24
4.3. REATIVAÇÃO DO BKPyV EM SANGUE (DNAEMIA) E VARIÁVEIS ASSOCIADAS ..	24
4.4. ANÁLISE DA CURVA ROC	26
4.5. CISTITE HEMORRÁGICA POR BKPyV E VARIÁVEIS ASSOCIADAS	27
4.6. SOBREVIDA GLOBAL EM DOIS ANOS	29
4.7. MORTALIDADE RELACIONADA AO TRANSPLANTE (MRT)	30
4.8. OUTROS EVENTOS DE INTERESSE DURANTE O SEGUIMENTO	32
6. CONCLUSÕES	40
REFERÊNCIAS	41

1. INTRODUÇÃO

1.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O transplante de células hematopoiéticas (TCH) é uma modalidade de tratamento para diversos distúrbios imunológicos e doenças hematológicas malignas e não malignas. É um processo complexo iniciado com a fase de condicionamento, que consiste na destruição da medula óssea (MO) disfuncional do paciente com altas doses de quimioterapia e/ou radiação, no qual a intensidade do condicionamento e a combinação das drogas que serão utilizadas é determinada a partir de diversos fatores: doença a ser tratada, performance do paciente e tolerância às toxicidades. Ao final do condicionamento é realizada a infusão das células progenitoras hematopoiéticas saudáveis, com o objetivo de reestabelecer o sistema imunológico e as linhagens sanguíneas do receptor (1,2).

Os dados mais recentes do Ministério da Saúde apontam que foram realizados aproximadamente 30 mil transplantes em todo o território nacional no ano de 2024, sendo que 3.743 foram TCH e atualmente 100 centros são habilitados a realizar o procedimento no Brasil (3). Diferentes modalidades de TCH podem ser realizadas, o transplante autólogo, adotado em alguns casos de linfomas e mieloma múltiplo, ocorre quando o tecido medular é coletado do próprio paciente, criopreservado e infundido após o condicionamento (4,5); e o TCH alogênico ocorre, quando as células progenitoras hematopoiéticas a serem infundidas são coletadas de um doador. Quando o doador e o receptor pertencem ao mesmo grupo familiar o transplante é chamado de alogênico aparentado, e quando não existem relação de parentesco entre eles o transplante é classificado como alogênico não aparentado (1,2,6).

Os transplantes alogênicos são classificados também de acordo com o grau de compatibilidade dos antígenos leucocitários humanos (HLA). Para que o transplante aconteça o doador e receptor devem compartilhar pelo menos 50% de compatibilidade entre os alelos, ou seja, serem haploidênticos. A compatibilidade completa ocorre quando todos os alelos do haplótipo são compartilhados por ambos. Quando doador e receptor apresentam compatibilidade parcial nos alelos, porém maior que 50% temos o TCH parcialmente compatível ou com *mismatch*. O transplante alogênico singênico é aquele realizado entre gêmeos idênticos, portanto, ambos compartilham todas as características genéticas (6). Quanto menor a compatibilidade do HLA entre doador e receptor, maior será a complexidade do

transplante devido à intensidade da imunossupressão necessária para profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), que consiste na expansão clonal dos linfócitos presentes no enxerto direcionada aos tecidos do receptor (7)

O Consenso da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO) de 2015 recomenda a combinação de diferentes classes de acordo com a intensidade do condicionamento e o tipo de TCH (7). Dentre as drogas disponíveis no Sistema Único de Saúde e que constam na lista da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais temos: tacrolimo, ciclosporina, metotrexato, micofenolato, sirolimo e globulina antitímócito (ATG) (8,9).

As fontes das células progenitoras hematopoiéticas poderão ser a medula óssea, o sangue periférico ou o sangue de cordão umbilical. A escolha da fonte pode variar de acordo com a doença a ser tratada, performance do doador, risco de DECH, efeito do enxerto *versus* doença e quantidade de células a serem infundidas. A punção das cristas ilíacas foi amplamente utilizada como método de coleta de células progenitoras hematopoiéticas, sendo necessário procedimento cirúrgico sob anestesia. Quando são utilizados esse tipo de células, são esperados enxertia mais tardia e período maior de hospitalização. Em 1994 surge a técnica de coleta a partir do sangue periférico (CTP) após a mobilização das células progenitoras hematopoiéticas com fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), a coleta é realizada pelo método de aférese, dispensando a necessidade de hospitalização e anestesia. Em geral tem enxertia mais precoce, reduzindo o período de internação, porém maior risco de DECH (10).

Nos primeiros meses após TCH, o caráter intenso e citotóxico do condicionamento, como a profilaxia da DECH que promovem intensa imunossupressão, proporcionam o contexto ideal para o surgimento de infecções oportunistas e de reativações virais, amplamente reconhecidos como causadores de diversas complicações que poderão reduzir a sobrevida pós-TCH (7).

1.2 CISTITE HEMORRÁGICA: DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

A Cistite Hemorrágica (CH) é uma complicação recorrente pós TCH, caracterizada principalmente por hematúria associada a queixas urinárias. Contudo, não havia consenso para seu diagnóstico e classificação até 2018.

A CH era classificada como CH precoce quando iniciada até 72 horas após o fim do regime de condicionamento, e geralmente estava relacionada a irradiação corporal total (TBI) e ação dos fármacos administrados no condicionamento. Dentre esses fármacos, destaca-se a ciclofosfamida por ser um agente antineoplásico amplamente utilizado durante o

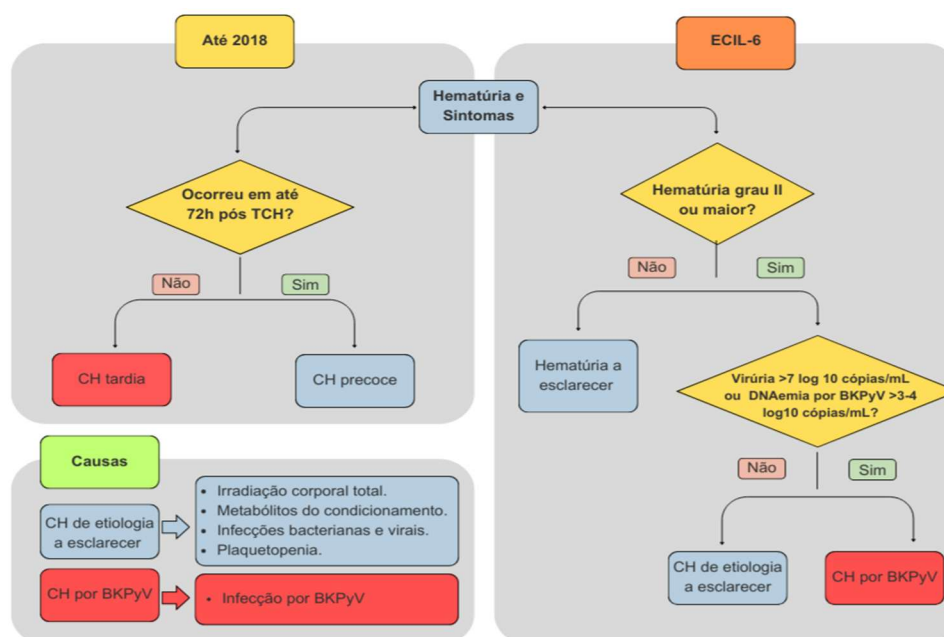
condicionamento e ter como metabólito secundário a acroleína, substância que ao ser excretada causa danos ao trato urinário, desencadeando o quadro hemorrágico (11).

Já a CH tardia era comumente descrita com ocorrência após o terceiro dia do TCH, sendo observada até 100 dias após a enxertia, tendo como causa mais frequente a reativação do *Polyomavirus hominis* tipo-1 (BKPyV), devido ao período prolongado de pancitopenia e administração de imunossupressores como ciclosporina e tacrolimos, inibidores de calcineurina que causam a depleção dos linfócitos T. Portanto, a CH precoce e a CH tardia são duas complicações multifatoriais que consequentemente demandam distintas estratégias para diagnóstico, manejo e resolução (12–17).

A partir de 2018 foram estabelecidas as recomendações de diagnóstico da CH pelo BKPyV no 6^o *European Conference on Infections in Leukemia* (ECIL-6). A nova diretriz deixa de considerar o período de ocorrência como critério decisivo para a classificação da CH e passam a ser avaliados três novas variáveis em conjunto: sintomatologia, hematúria e reativação viral (11).

Os novos critérios para diagnóstico de CH por BKPyV, segundo ECIL-6 (2018) são: 1) sintomas ou queixas relacionadas ao trato urinário inferior, a saber, disúria, polaciúria, urgência miccional, noctúria ou dor suprapúbica; 2) hematúria grau II ou maior; e 3) detecção do BKPyV com carga viral na urina (virúria) acima de $>7 \log^{10}$ cópias/mL ou no sangue periférico (DNAemia) $>3-4 \log^{10}$ cópias/mL (11,14,15). Portanto, as novas recomendações de diagnóstico combinam avaliação clínica e laboratorial para que a CH por BKPyV seja diagnosticada, desconsiderando o período de ocorrência.

Figura 1 - Fluxograma comparativo entre o diagnóstico da CH até 2018 e após o ECIL-6.



Fonte: Elaborado pelo autor com base em Cesaro et al. (2017).

1.3 POLIOMAVÍRUS BK (BKPyV)

O *Polyomavirus hominis* tipo 1, comumente conhecido como BKPyV, pertence ao gênero Betapolyomavirus da família *Polyomaviridae*. Descrito pela primeira vez por Gardner em 1971, foi isolado primeiramente da urina de um paciente com pielonefrite crônica e falência renal avançada após um transplante renal de doador vivo. O novo vírus foi nomeado com as iniciais do paciente (BK) (18). Atualmente é considerado um vírus onipresente na população, pela alta prevalência de anticorpos anti-BKPyV em indivíduos adultos. Acredita-se que o primeiro contato aconteça na infância de forma assintomática através da mucosa oral e respiratória, permanecendo latente nas células uroteliais até o momento da reativação (19,20).

Pertence à família *Polyomaviridae*, estruturalmente é composto por um capsídeo icosaédrico com diâmetro de 40 a 44 nanômetros, não envelopado, com DNA circular em fita dupla, com aproximadamente 5.000 pares de bases (pb) de comprimento. Compreende três regiões principais: região codificante precoce, região codificante tardia e região de controle não-codificante. A região precoce codifica duas proteínas não-estruturais (proteínas T precoces), o antígeno t pequeno (small t, StAg) e o antígeno T grande (large T, LTag). A região tardia, que é transcrita após o início da replicação do genoma viral, codifica as proteínas do capsídeo viral VP1, VP2, VP3 e a proteína não-estrutural agnoproteína (Agno) (20–23).

Há grande interesse no estudo dos diferentes integrantes da família *Polyomaviridae* devido a sua alta prevalência populacional e associação com neoplasias (24). Semelhante a outras oncoproteínas virais, os antígenos T têm como alvo fatores reguladores celulares para favorecer a proliferação celular e a redução da apoptose. Essa interação entre LTag e os genes supressores de tumor, como p53 e gene supressor de retinoblastoma, direcionam a célula para a fase de síntese (25). Esse mecanismo de interação é observado também no Poliomavírus de Merkel, JCV e SV40 (20,22,26). Apesar disso, as associações entre BKPyV e neoplasias do sistema urinário não são totalmente claras (22,27).

1.4 CH POR BKPyV: PATOGENIA E FATORES DE RISCO

A reativação do BKPyV em receptores de transplante pode acontecer devido a diversos

fatores, dentre os principais são apontados: incompatibilidades do grupo HLA, reativação de Citomegalovírus (CMV), uso de imunossupressores e histórico de rejeição do enxerto em receptores de TCH. Em todos esses contextos a imunossupressão pode ser observada como fator em comum, pois é parte essencial do condicionamento para o TCH além de que, com o advento dos transplantes haploidênticos, os regimes de imunossupressão foram intensificados pois as disparidades maiores entre o grupo HLA do doador e receptor se tornaram manejáveis (12,13).

É importante salientar que a reativação do BKPyV só é considerada como fator decisivo para o desenvolvimento da CH, quando o BKPyV é detectado em concentrações na urina superiores a 10^6 cópias/ μ l, situação que demonstra que a infecção por si só não é capaz de desencadear o quadro hemorrágico, mas sim a combinação de diversos fatores (28).

Uma recente revisão sistemática e meta-análise incluindo 15 estudos sobre BKPyV e CH por BKPyV em receptores de TCH, mostrou uma prevalência de reativação viral de 45.8% (95% CI 14.0–81.4%), variando de 0,8% a 94,7%. Já a incidência de CH por BKPyV foi de 12.8% (95% CI 8.7–18.5%) com variação de 5,0 até 45,9% (29).

A incidência de CH por BKPyV tem sido frequentemente descrita como maior em receptores de TCH adultos (7-54%) em comparação com coortes pediátricas (8-25%), ambas com grande variação. A possível causa dessa diferença seria o aumento da soroprevalência da infecção pelo BKPyV com a idade, sendo de 50% até 3-4 anos, ultrapassando 90% acima de 5-9 anos (14,30–32).

Estas grandes variações podem ser atribuídas a diferenças na sensibilidade e periodicidade dos métodos diagnósticos utilizados em diferentes centros de transplante, e principalmente à heterogeneidade dos critérios de definição adotados para reativação e/ou CH por BKPyV (29).

Outra revisão sistemática e meta-análises recente, Zhou et al. (2026) identificaram como fatores de risco associados à CH por BKPyV o sexo masculino, doador haploidêntico, condicionamento mieloablativo (MAC), DECH aguda, DECH crônica e reativação do CMV (33).

1.5 MANEJO DA CH EM TCH

Com o objetivo de prevenir a CH precoce o fármaco 2-mercaptoetano-sulfonato de sódio (Mesna®) é amplamente utilizado devido ao seu efeito uroprotetor, com o início dos sintomas e hematúria grau I-II, abordagens terapêuticas como a hiper-hidratação, uso de diuréticos de

alça, aumento da frequência das micções e analgesia são consideradas efetivas. Os casos mais graves com instalação da hematúria grau III-IV demandam abordagens progressivas e mais invasivas, tais como irrigação vesical com solução salina, transfusão de hemocomponentes e desobstrução por cistoscopia (34,35).

Também na CH tardia, o uso de fármacos uroprotetores pode ser vantajoso para reduzir o dano inicial ao tecido vesical (36,37). A administração de MESNA ® em infusão contínua foi descrita e considerado como fator de proteção também para CH tardia, reduzindo a incidência cumulativa (IC) de 17% para 5,6% da CH (37).

O maior obstáculo no manejo da CH por BKPyV está relacionado à ausência de antivirais seguros e efetivos para profilaxia ou tratamento específico (11).

Estudos têm abordado o uso do cidofovir para controle da reativação do BKPyV, antiviral até então aprovado para uso em casos de CMV resistente ao ganciclovir, Herpes simples tipo 1 e 2, Herpes humano 6 e 7, Varicela zoster, Epstein Barr vírus, Papilomavírus humano e Adenovírus. Embora eficaz na redução da replicação do BKPyV *in vitro*, a administração endovenosa do cidofovir está associada a nefrotoxicidade, e sem impacto na sobrevida dos pacientes (38). Da mesma forma, a administração intra-vesical de cidofovir tem sido relacionada a eventos adversos igualmente graves, como espasmos e disfunção renal (34,39).

Outras abordagens têm sido utilizadas, como a terapia em câmara hiperbárica, que tem como objetivo recuperar a lesão dos tecidos estimulando a proliferação de fibroblastos e a angiogênese. Contudo a técnica apresenta limitações devido a necessidade de infraestrutura, além disso os riscos de rompimento do tímpano devido à pressão e relatos de claustrofobia, dificultam que estudo com grandes grupos sejam realizados. Da mesma forma a terapia celular adotiva específica para tem apresentado resultados promissores, como alternativa para infecções virais de difícil controle e refratárias ao tratamento farmacológico, como CMV e HHV-6. Entretanto, o alto custo é um fator limitante no acesso a essas terapias e consequentemente a dados em larga escala (11,25,40,41).

Sendo assim a abordagem mais frequente, ainda que controversa, é a redução cuidadosa da imunossupressão, associada aos cuidados gerais já citados.

Diante do exposto, o manejo de pacientes com CH por BKPyV é desafiador, devido a eficácia parcial das medidas preventivas, controvérsias na classificação de risco, pouco valor preditivo de biomarcadores como viremia e virúria, e ausência de terapias seguras e efetivas. Além disso, as abordagens são limitadas devido a infraestrutura, afetando diretamente os protocolos de manejo locais. Da mesma forma, as atuais recomendações têm limitações pela heterogeneidade de dados dos estudos publicados e incluídos em revisões sistemáticas e meta-

análises (34).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar retrospectivamente a incidência e fatores de risco associados à cistite hemorrágica por BKPyV em receptores de TCH alogênico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a ocorrência de sintomas urinários, e de hematúria e seu grau.
- Determinar a incidência cumulativa, características e fatores de risco para a reativação do BKPyV no sangue.
- Estabelecer o ponto de corte (*cut-off*) da carga viral de BKPyV no sangue, e definir as respectivas sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivo e negativo para o desenvolvimento de CH-BKPyV.
- Determinar a incidência cumulativa (IC) e fatores de risco da CH por BKPyV.
- Determinar a IC e as variáveis associadas à mortalidade relacionada ao transplante (MRT) e à sobrevida global (SG).

3. MÉTODOS

3.1- DESENHO DO ESTUDO E CASUÍSTICA

Estudo retrospectivo, unicêntrico, realizado a partir de dados clínicos e laboratoriais obtidos de prontuários eletrônicos de pacientes do Serviço de TCH do Hospital Amaral Carvalho (HAC), que receberam TCH alogênico entre os anos de 2020 e 2024.

3.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Foram incluídos no estudo receptores de TCH alogênicos no HAC, de ambos os sexos e de todas as idades que realizaram monitoramento semanal para viremia para BKPyV. Foram excluídos os pacientes que receberam mais de um transplante.

3.3. INFRAESTRUTURA DO HOSPITAL AMARAL CARVALHO

O Hospital Amaral Carvalho (HAC) está localizado na cidade de Jaú, estado de São Paulo. A instituição centenária é referência nacional em tratamento oncológico e tendo realizado 4.479 transplantes de 1996 até janeiro de 2025. O Serviço de TCH conta com equipe especializada e multiprofissional que dá suporte aos pacientes em todas as fases do tratamento. Além disso o HAC possui laboratórios de alta complexidade nas áreas de biologia molecular, histocompatibilidade, citometria de fluxo e citoquímica.

3.4. VARIÁVEIS DE INTERESSE INCLUÍDAS NO ESTUDO

Através da análise retrospectiva dos prontuários eletrônicos, foram coletados dados epidemiológicos e clínicos: idade, gênero, patologia de base e seu estadiamento pré-TCH, índice de comorbidade, performance status de Karnofsky, regime de condicionamento, fonte das células hematopoiéticas, tipo de doador, profilaxia de DECH, uso de ciclofosfamida pós TCH, tempo de enxertia de neutrófilos e de plaquetas, profilaxia da cistite hemorrágica, ocorrência e classificação da hematúria, viremia e virúria por BKPyV, ocorrência de CH por BKPyV, outras infecções virais relevantes pós TCH, ocorrência e classificação da DECH, manejo e desfecho da CH, ocorrência de recidiva da patologia de base, ocorrência e causa do óbito, sobrevida global, mortalidade relacionada ao transplante (MRT), entre outros. A MRT engloba todas as causas de mortalidade que não sejam relacionadas à recaída da doença de base.

3.5. IDENTIFICAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA HEMATÚRIA

A hematúria foi identificada a partir do relato em evoluções médicas e da revisão de laudos de urina tipo 1. A hematúria microscópica foi determinada pela contagem de células superior a 12.000 hemácias mm³ (42). Foi classificada em grau I (hematúria microscópica);

grau II (hematúria macroscópica); grau III (hematúria macroscópica com coágulos); e grau IV (hematúria com alteração da função renal secundária à obstrução)(11,43,44).

3.6. DETECÇÃO DO BKPyV EM SANGUE E URINA

No Serviço de TCH do HAC, os pacientes considerados de alto risco para reativação do CMV (TCH haploidênticos e não-aparentados) são monitorados semanalmente até o dia +120, através de amostras de sangue periférico. Além da detecção de CMV, nesse grupo de pacientes é feita também a vigilância da reativação do vírus de Epstein Barr (EBV), do herpesvirus humano 6 (HHV-6) e do BKPyV. Os receptores de transplante aparentado, são incluídos na monitorização devido ao uso de ATG, como profilaxia de DECH. Como parte do protocolo institucional, os pacientes com reativação por BKPyV recebem hidratação precocemente e permanecem sob vigilância de sintomas. O cidofovir não é utilizado para o tratamento da CH por BKPyV, uma vez que o protocolo institucional segue as recomendações estabelecidas pelo ECIL-6 (11).

A detecção de DNAemia do BKPyV foi feita pelo método de reação em cadeia por polimerase quantitativo (qPCR) com kit comercial da Mobius Life Science, Pinhais, Brasil. Os resultados são reportados em cópias/ μ L e quantificação é realizada a partir da curva padrão com 4 pontos: 25.000, 250.000, 2.500.000 e 25.000.000 cópias/mL. São programados 52 ciclos de amplificação e o resultado é considerado negativo quando não ocorre amplificação até o ciclo 42. De acordo com o fabricante, o valor de referência mínimo para a quantificação é de 600 cópias/mL e o máximo de 1.250.000.000 cópias/mL. Os pacientes que foram monitorados tiveram os laudos revisados para determinar o valor inicial da carga viral, o pico atingido e a última quantificação, assim como o período de ocorrência da viremia e o intervalo de positividade. Amostras de urina são analisadas para diagnóstico de BKPyV no caso de aparecimento de queixas urinárias ou hematúria macroscópica.

3.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram compilados em planilhas do *Excel*. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas, e as variáveis contínuas por medidas de tendência central e dispersão (mediana e variação). As associações dessas variáveis com os

eventos de interesse, foram realizadas pelo Teste Qui-quadrado. As variáveis com valor de $p < 0,05$ foram inseridas na análise multivariada que foi feita pelo modelo de regressão de Fine-Gray. Para avaliação do impacto da DECH aguda na ocorrência da reativação e da CH por BKPyV foram consideradas apenas os diagnósticos de DECH aguda que ocorreram antes dos eventos citados. A SG foi calculada pelo método de Kaplan Meier e comparações estatísticas pelo método de Log-rank, os participantes incluídos foram censurados na data da última avaliação ou ao término do seguimento. A MRT foi calculada por incidência cumulativa por Fine Gray, considerando recaída como evento competitivo. Foram considerados significativos os resultados com $p < 0,05$. Todas as análises foram executadas no Software R.

Foi realizada análise por meio da curva Receiver Operating Characteristic (ROC) para avaliar a capacidade discriminatória da quantificação da DNAemia na predição da CH por BKPyV. A área sob a curva foi estimada com respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) e valores de p para avaliar significância estatística. Foram calculadas sensibilidade e especificidade para diferentes pontos de corte. O ponto de corte ótimo foi determinado pelo índice de Youden ($J = \text{sensibilidade} + \text{especificidade} - 1$), selecionando-se o valor que maximizou a combinação entre sensibilidade e especificidade. Com base no ponto de corte ótimo, foram calculadas as medidas de acurácia diagnóstica: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa, além da acurácia global. Considerou-se significância estatística quando $p < 0,05$. As análises foram realizadas no software Jamovi.

3.8. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Doutor Amaral Carvalho no parecer 6.812.181, e registrado na plataforma Brasil pelo CAAE 79118724.4.0000.5434. Houve isenção do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) com aprovação do referido comitê.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Foram consultados 382 prontuários eletrônicos. Após análise dos critérios de inclusão e exclusão, 72 pacientes foram excluídos, totalizando 310 participantes. As características dos pacientes estão descritas na Tabela 1.

A enxertia ocorreu em 293 pacientes (94,5%), com mediana no dia 7 do TCH, variando de 10 a 38 dias.

Tabela 1 - Características dos pacientes (N=310)

Variáveis	Categoria	N (%)
Mediana da idade (DP)		32.6 (18.4)
Faixa etária	Adultos	233 (75.2)
	Crianças	77 (24.8)
Sexo	Feminino	142 (45.8)
	Masculino	168 (54.2)
Tipo de TCH Alogênico	Aparentado	96 (31)
	Haploidêntico	145 (46.8)
	Não-aparentado	69 (22.3)
Doença de base	Leucemia Linfoblástica Aguda	97 (31.3)
	Leucemia Mielóide Aguda	84 (27.1)
	Aplasia medular	41 (13.2)
	Síndrome mielodisplásica	38 (12.3)
	Leucemia Mielóide Crônica	24 (7.7)
	Neoplasias Mieloproliferativas	11 (3.5)
	Outras Leucemias	11 (3.5)
	Linfoma não Hodgkin	2 (0.6)
	Outra doença não oncológica	2 (0.6)
Índice de comorbidades	HCT-CI 0	124 (40)
	HCT-CI 1-2	137 (44.2)
	HCT-CI ≥ 3	49 (15.8)
Performance Status	100%	55 (17.7)
	90%	227 (73.2)
	$\leq 80\%$	28 (9)
Condicionamento	Intensidade Reduzida (RIC)	130 (41.9)
	Mieloablativo (MAC)	164 (52.9)
	Não Mieloablativo (NMA)	16 (5.2)
Fonte de células	Células Tronco Periféricas (CTP)	78 (25.2)
	Medula Óssea (MO)	232 (74.8)
Profilaxia da DECH	Ciclofosfamida Pós transplante	161 (51.9)
	Outros	149 (48.1)
Sorologia de CMV (D/R)	Positivo/Positivo	259 (83.5)
	Negativo/Positivo	31 (10)
	Desconhecido/Positivo	1 (0.3)

	Positivo/Negativo	17 (5.5)
	Negativo/Negativo	2 (0.6)
Sexo do doador	Feminino	80 (25.8)
	Masculino	230 (74.2)

(HCT-CI = índice de comorbidade)

4.2. HEMATÚRIA E SINTOMAS URINÁRIOS

Cinquenta e cinco pacientes (17,7%) relataram queixas urinárias sendo que o sintoma mais frequente foi disúria em 44 (14,1%) dos casos.

Quanto ao período de ocorrência dos sintomas em relação à detecção do BKPyV, 22 dos 55 pacientes (40%) apresentaram sintomas urinários após a reativação, 19 (34,5%) apresentaram sintomas antes da detecção, e 14 (25,5%) apresentaram sintomas no mesmo dia da detecção do BKPyV.

Hematúria ocorreu em 71 (22,9%) pacientes, sendo de grau I em 37 pacientes (11,9%), grau II em 14 pacientes (4,5%), grau III em 18 (5,8%) e hematúria grau IV em 2 pacientes (0,6%).

4.3. REATIVAÇÃO DO BKPyV EM SANGUE (DNAEMIA) E VARIÁVEIS ASSOCIADAS

A DNAemia por BKPyV ocorreu em 154 (49,7%) pacientes durante o monitoramento com uma incidência cumulativa de 49,7% (44-55). Em 112 (36%) pacientes a reativação foi detectada exclusivamente no sangue em 42 (13,5%) pacientes no sangue e urina.

A reativação do BKPyV também foi constatada em outros fluídos. Em 14 (4,5%) pacientes a reativação foi detectada exclusivamente na urina e um (0,3%) paciente teve detecção em líquido cefalorraquidiano. No total, 169 pacientes apresentaram reativação de BKPyV, independente do material analisado.

A reativação aconteceu com mediana de D+38 dias (3-423) pós TCH, com duração de 35 dias (7-140). A tabela 2 mostra as variáveis associadas à reativação do BKPyV de acordo com as análises univariada e multivariada.

Tabela 2 - Análises univariada e multivariada das variáveis associadas à detecção de DNAemia por BKPyV.

Variáveis	Análise univariada			Análise multivariada		
	HR	CI 95%	p	HR	CI 95%	p
Doador						
Aparentado	1,00	Referência		1,00	Referência	
Haploidentico	2,15	1,44-3,22	0,0001	3,11	1,03-9,34	0,043
Não aparentado compatível	1,91	1,14-3,17	0,013	1,89	1,14-3,11	0,012
Não aparentado com mismatch	3,1	1,58-6,07	0,0009	4,27	1,63-11,1	0,003
Idade						
Adulto	1,00	Referência		1,00	Referência	
Pediátrico	1,47	1,03-2,09	0,031	1,35	0,93-1,94	0,110
Fonte de células						
Células Tronco Periféricas (CTP)	1,00	Referência				
Medula Óssea (MO)	0,88	0,62-1,24	0,470			
Condicionamento						
Mieloablativo (MAC)	1,00	Referência		1,00	Referência	
Não-MAC/intensidade reduzida	1,67	1,01-2,75	0,045	1,2	0,87-1,66	0,26
Performance status						
100%	1,00	Referência				
90%	0,8	0,54-1,19	0,290			
≤80%	0,66	0,34-1,28	0,220			
HCT-CI						
HCT-CI 0	1,00	Referência				
HCT-CI 1-2	1,1	0,77-1,57	0,590			
HCT-CI ≥3	1,17	0,76-1,80	0,470			
Profilaxia DECH						
Ciclofosfamida Pós transplante	1,00	Referência		1,00	Referência	
Outros	0,62	0,45-0,85	0,003	1,56	0,55-4,39	0,4
CMV doador x receptor						
Positivo / Positivo	1,00	Referência				
Outros	0,94	0,59-1,49	0,800			
Sem informação	-	-	-			
DECH aguda (grau II-IV) prévia						
Não	1,00	Referência				
Sim	0,7	0,44-1,13	0,16			
DECH aguda (grau III-IV) prévia						
Não	1,00	Referência		1,00	Referência	
Sim	0,49	0,24-0,97	0,041	0,49	0,24-0,98	0,044

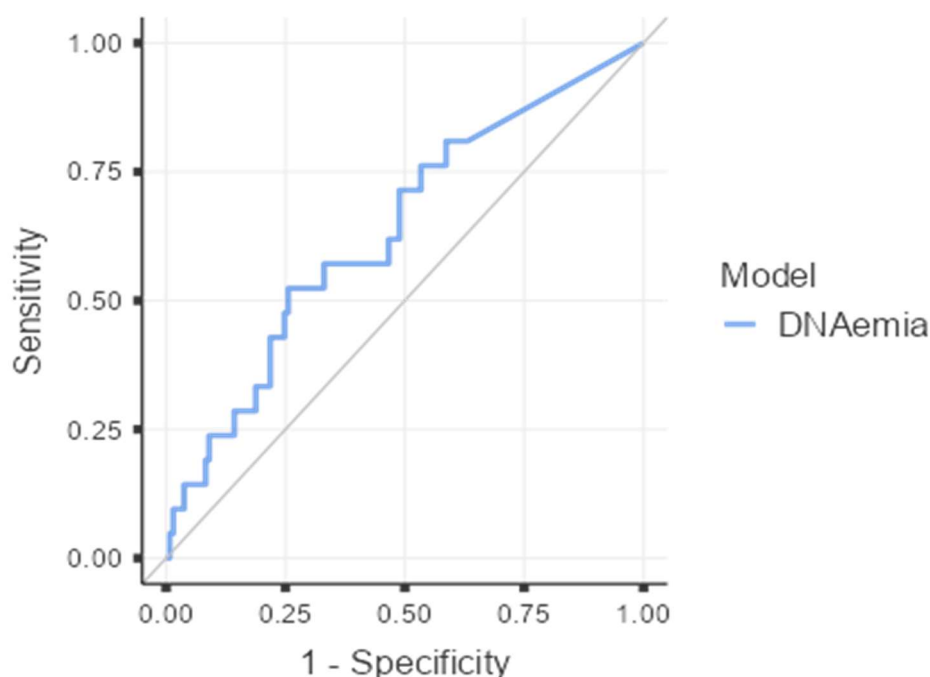
(HCT CI = índice de comorbidade. Análise por modelo de regressão de Fine-Gray)

Após análise multivariada, as variáveis estatisticamente significativas associadas à reativação do BKPyV foram: doador haploidêntico (HR=3,11 p=0,043), doador não-aparentado compatível (HR=1,89 p=0,012), não-aparentado com mismatch (HR=4,27 p=0,003) e a ocorrência prévia de DECH aguda grave prévia (HR=0,49 p=0,044) (Tabela 2).

4.4. ANÁLISE DA CURVA ROC

Na elaboração da curva ROC para avaliação da quantificação da DNAemia como preditor de CH por BKPyV, foram incluídos os 154 pacientes que apresentaram detecção no sangue. A área sob a curva (AUC) foi de 0,635 (erro padrão: 0,066; IC95%: 0,506–0,764; p = 0,040), indicando capacidade discriminatória modesta, porém estatisticamente significativa.

Figura 2 - Curva ROC para avaliação do valor preditor da quantificação da DNAemia para desenvolvimento da CH por BKPyV.



O ponto de corte considerado ideal, com base no Índice de Youden, foi 6.117,5 cópias/mL ($\geq 6117,5$ considerado positivo). Nesse ponto de corte, a sensibilidade foi de 52,38%

(IC95%: 29,78–74,29%) e a especificidade de 74,44% (IC95%: 66,15–81,60%).

Tabela 3 - Tabela de corte ideal baseado no Índice de Youden

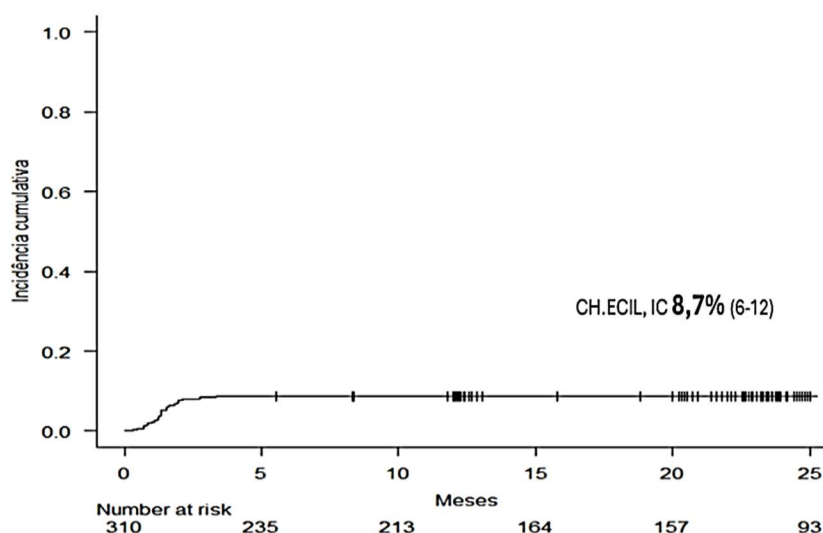
		CH por BKPyV		
		1	0	Total
DNAemia	≥ 6117.5	11	34	45
	< 6117.5	10	99	109
	Total	21	133	154

O valor preditivo positivo (VPP) foi de 24,44% (IC95%: 16,40–34,79%) e o valor preditivo negativo (VPN) foi de 90,83% (IC95%: 86,21–94,00%). A acurácia global foi de 71,43% (IC95%: 63,60–78,41%), considerando uma prevalência de CH por BKPyV de 13,64% na amostragem.

4.5. CISTITE HEMORRÁGICA POR BKPyV E VARIÁVEIS ASSOCIADAS

De acordo com os critérios do ECIL-6, cistite hemorrágica por BKPyV foi identificada em 27 pacientes com uma incidência cumulativa de 8,7% (Figura 1). Onze (40,7%) dos 27 pacientes com CH-BKPyV apresentaram hematúria grau II, 15 (55,5%) apresentaram hematúria grau 3 e 1 (3,8%) paciente apresentou CH-BKPyV com hematúria grau 4.

Figura 3 - Incidência cumulativa da CH por BKPyV.



Não	255	1,00	Referência	
Sim	55	1,1	0,40-2,77	0,910
DECH Aguda prévia (III-IV)				
Não	278	1,00	Referência	
Sim	32	1,1	0,33-3,65	0,880

HCT CI = índice de comorbidades, CyPos=ciclofosfamida pós-transplante. Análise por modelo de regressão de Fine-Gray.

4.6. SOBREVIDA GLOBAL EM DOIS ANOS

A sobrevida global (SG) em dois anos foi de 67,4% (62-72%). A tabela 5 mostra as variáveis associadas à sobrevida global em 2 anos.

Tabela 5 - Análise univariada e multivariada das variáveis associadas à SG em 2 anos.

Variáveis	N	Análise univariada			Análise multivariada		
		HR	CI 95%	p	HR	CI 95%	p
CH por BKPyV							
Não	283	1,00	Referência				
Sim	27	1,6	0,92-2,95	0,095			
CH por BKPyV (Grau III-IV)							
Não	294	1,00	Referência		1,00	Referência	
Sim	16	2	1,03-4,06	0,041	1,9	0,92-3,80	0,08
Doador							
Aparentado	96	1,00	Referência		1,00	Referência	
Haploidêntico	145	1,7	1,05-2,71	0,03	8,2	1,69-40,0	0,01
Não aparentado compatível	57	0,9	0,45-1,70	0,690	1	0,48-1,88	0,908
Não aparentado com mismatch	12	2,1	0,85-5,08	0,11	7,8	2,11-28,8	0,002
Idade							
Adulto	233	1,00	Referência				
Pediátrico	77	1	0,65-1,59	0,930			
Fonte de células							
Células Tronco Periféricas (CTP)	78	1,00	Referência				
Medula Óssea (MO)	232	1,00	0,64-1,57	1,000			
Condicionamento							
Mieloablativo (MAC)	164	1,00	Referência		1,00	Referência	
Não-MAC/Intensidade reduzida	146	1,7	1,16-2,56		1,6	1,05-2,52	0,03
Performance status							
100%	55	1,00	Referência		1,00	Referência	

Não	294	1,00	Referência		1,00	Referência	
Sim	16	2,53	1,25-5,14	0,009	2,67	1,34-5,34	0,005
Doador							
Aparentado	96	1,00	Referência				
Haploidêntico	145	1,45	0,81-2,57	0,200			
Não aparentado compatível	57	0,90	0,40-2,00	0,800			
Não aparentado com mismatch	12	1,40	0,42-4,64	0,570			
Idade							
Adulto	233	1,00	Referência				
Pediátrico	77	0,58	0,30-1,12	0,110			
Fonte de células							
Células Tronco Periféricas (CTP)	78	1,00	Referência				
Medula Óssea (MO)	232	0,80	0,47-1,36	0,410			
Condicionamento							
Mieloablativo (MAC)	164	1,00	Referência		1,00	Referência	
Não-MAC/intensidade reduzida	146	3,26	1,89-5,60	<0,001	2,99	1,68-5,31	<0,001
Performance status							
100%	55	1,00	Referência		1,00	Referência	
90%	227	2,06	0,89-4,80	0,091	1,48	0,62-3,56	0,370
≤80%	28	4,10	1,49-11,3	0,006	2,02	0,69-5,88	0,190
HCT-CI							
HCT-CI 0	124	1,00	Referência				
HCT-CI 1-2	137	0,87	0,50-1,52	0,640			
HCT-CI ≥3	49	1,46	0,75-2,81	0,260			
Profilaxia DECH							
CyPos	161	1,00	Referência				
Outros	149	0,70	0,43-1,16	0,170			
Profilaxia DECH							
Outros	149	1,00	Referência				
CyPos, Haplo	145	1,46	0,88-2,41	0,140			
CyPos, outros	16	1,03	0,31-3,32	0,960			
CMV doador x receptor							
Positivo / Positivo	259	1,00	Referência				
Outros	50	1,07	0,56-2,05	0,820			
Sem informação	1		-				

HCT CI = índice de comorbidades, CyPos=ciclofosfamida pós-transplante. Análise por modelo de regressão de Fine-Gray.

Da tabela acima conclui-se que as variáveis associadas à MRT em 2 anos foram a CH por BKPyV grau III-IV (HR 2,67 p=0,005) e o condicionamento não mieloablativo / intensidade reduzida (HR 2,99 p= <0,001).

4.8. OUTROS EVENTOS DE INTERESSE DURANTE O SEGUIMENTO

Outros eventos de interesse analisados foram a ocorrência de outras infecções virais e a DECH aguda e crônica. A infecção por CMV clinicamente significativa (CMV-CS) foi detectada em 236 (76,1%) pacientes. Além de CMV-CS, 159 (51,3%) pacientes tiveram reativação de EBV e 174 pacientes (56,1%) de HHV-6.

A IC de DECH aguda (II-IV) em 2 anos foi de 18,4% (14-23%) e da DECH crônica foi de 24,2% (19-29%). Não foram identificadas variáveis com significância estatística associadas à DECH aguda e à DECH crônica em 2 anos, tanto na análise univariada como na multivariada (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7 - Análises univariada e multivariada das variáveis associadas à DECH aguda.

Variáveis	N	Análise univariada			Análise multivariada	
		HR	CI 95%	p	HR	CI 95%
CH por BKPyV						
Não	283	1,00	Referência			
Sim	27	1,56	0,70-3,47	0,270		
CH por BKPyV (Grau III-IV)						
Não	294	1,00	Referência			
Sim	16	2,00	0,78-5,16	0,150		
Doador						
Aparentado	96	1,00	Referência			
Haploidêntico	145	1,42	0,75-2,70	0,280		
Não aparentado compatível	57	1,45	0,67-3,15	0,340		
Não aparentado com mismatch	12	0,52	0,07-3,81	0,530		
Idade						
Adulto	233	1,00	Referência			
Pediátrico	77	1,23	0,69-2,20	0,480		
Fonte de células						
Células Tronco Periféricas (CTP)	78	1,00	Referência			
Medula Óssea (MO)	232	1,31	0,70-2,46	0,390		
Condicionamento						
Mieloablativo (MAC)	164	1,00	Referência			
Não-MAC/intensidade reduzida	146	2,01	1,17-3,45	0,011		
Performance status						
100%	55	1,00	Referência			
90%	227	1,25	0,58-2,68	0,560		
≤80%	28	2,12	0,79-5,66	0,130		

HCT-CI

HCT-CI 0	124	1,00	Referência	
HCT-CI 1-2	137	0,85	0,47-1,53	0,610
HCT-CI ≥ 3	49	1,38	0,68-2,76	0,360

Profilaxia DECH

CyPos	161	1,00	Referência	
Outros	149	0,77	0,46-1,31	0,350

Profilaxia DECH

Outros	149	1,00	Referência	
CyPos, Haplo	145	1,29	0,75-2,21	0,340
CyPos, Outros	16	1,16	0,35-3,86	0,800

CMV doador / receptor

Positivo / Positivo	259	1,00	Referência	
Outros	50	0,84	0,39-1,78	0,650
Sem informação	1	-		

HCT CI = índice de comorbidades, CyPos=ciclofosfamida pós-transplante. Análise feita por Regressão de Risco Proporcional de Fine-Gray.

Tabela 8 - Análises univariada e multivariada das variáveis associadas à DECH crônica.

Variáveis	N	Análise univariada			Análise multivariada	
		HR	CI 95%	p	HR	CI 95%
CH por BKPyV						
Não	283	1,00	Referência			
Sim	27	0,59	0,20-1,70	0,340		
CH por BKPyV (Grau III-IV)						
Não	294	1,00	Referência			
Sim	16	0,79	0,23-2,62	0,700		
Doador						
Aparentado	96	1,00	Referência			
Haploidentico	145	1,20	0,72-2,03	0,470		
Não aparentado compatível	57	0,91	0,45-1,85	0,810		
Não aparentado com mismatch	12	0,33	0,04-2,55	0,290		
Idade						
Adulto	233	1,00	Referência			
Pediátrico	77	0,71	0,41-1,26	0,250		
Fonte de células						
Células tronco periféricas (CTP)	78	1,00	Referência			
Medula Óssea (MO)	232	0,87	0,53-1,42	0,590		
Condicionamento						
Mieloablativo (MAC)	164	1,00	Referência			
Não-MAC/intensidade reduzida	146	0,82	0,52-1,30	0,410		

Performance status				
100%	55	1,00	Referência	
90%	227	0,47	0,28-0,80	0,005
≤80%	28	1,05	0,52-2,11	0,880
HCT-CI				
HCT-CI 0	124	1,00	Referência	
HCT-CI 1-2	137	1,37	0,83-2,26	0,210
HCT-CI ≥3	49	1,22	0,62-2,39	0,560
Profilaxia DECH				
CyPos	161	1,00	Referência	
Outros	149	0,90	0,57-1,43	0,680
Profilaxia DECH				
Outros	149	1,00	Referência	
CyPos, Haplo	145	1,20	0,76-1,90	0,420
CyPos, Outros	16	0,24	0,03-1,82	0,170
CMV doador / receptor				
Positivo / Positivo	259	1,00	Referência	
Outros	50	0,59	0,28-1,23	0,160
Sem informação	1	-	-	-

HCT CI = índice de comorbidades, CyPos=ciclofosfamida pós-transplante. Análise feita por Regressão de Risco Proporcional de Fine-Gray.

5. DISCUSSÃO

Este estudo retrospectivo e unicêntrico identificou que 17,7% dos pacientes que receberam TCH alogênico apresentaram queixas urinárias, enquanto 22,9% apresentaram hematúria. Em comparação com achados de outros autores, observamos uma frequência de queixas urinárias inferior, e ocorrência de hematúria superior. Rorije et al. (2014) observaram em uma coorte prospectiva a ocorrência de sintomas em 34,2% dos pacientes, enquanto a hematúria foi observada em 13,6% (45). Essas diferenças podem ser atribuídas a metodologia utilizada, critérios diagnósticos distintos, falha de registro de alguns sintomas nos prontuários eletrônicos, e estratégias de monitoramento adotadas entre os estudos. Em ambos os estudos o sintoma mais frequentemente descrito foi a disúria.

Outro estudo prospectivo demonstrou que a hematúria esteve presente em 101 de 124 pacientes pós TCH, contudo apenas 17 apresentaram hematúria grau II-IV, os demais eventos foram limitados a hematúria microscópica (46). Esse dado destaca a importância da estratificação por gravidade, uma vez que a inclusão de eventos microscópicos tende a elevar substancialmente as taxas de incidência relatadas.

Essa variação entre os diferentes achados, pode ser atribuída majoritariamente ao caráter retrospectivo deste estudo, que está inerentemente sujeito a falhas de registro em prontuário e o período de transição dos registros físicos para o formato digital na instituição, pode ter resultado em subnotificação de sintomas urinários leves ou transitórios. Além disso, a ausência de padronização prospectiva na investigação sistemática de hematúria microscópica pode ter contribuído para subestimativa da incidência real, particularmente dos casos de menor gravidade.

A reativação do BKPyV pós TCH alogênico foi observada em 49,7% dos casos. A elevada prevalência da reativação foi descrita na literatura anteriormente e com ampla variação, entre 10-60%, dependendo da população estudada e da estratégia de monitorização adotada (25,36,47–49). A heterogeneidade desses dados pode ser atribuída a diferenças metodológicas quanto à periodicidade do monitoramento, tipo de amostra analisada, critérios diagnósticos para CH por BKPyV e a delimitação das coortes. Essas discrepâncias foram evidenciadas nas revisões sistemáticas e meta-análises mais recentes (29,33).

É importante destacar que a monitorização dos receptores de TCH assintomáticos não é recomendada pelo ECIL-6, principalmente devido ao baixo valor preditivo positivo para o desenvolvimento de CH por BKPyV, e à ausência de tratamento preemptivo seguro e eficaz para controle da infecção. Assim, as abordagens terapêuticas recomendadas permanecem predominantemente de suporte, incluindo transfusão de hemoderivados, super hidratação e analgesia (11).

Quanto aos fatores de risco, a análise multivariada identificou associação significativa entre reativação do BKPyV e tipo de doador, sendo o risco aumentado em receptores de TCH haploidênticos e não aparentados, especialmente com mismatch. Esse achado é consistente com a literatura, que demonstra maior incidência de reativação viral em cenários de maior alorreatividade, possivelmente em decorrência da imunossupressão mais intensa e prolongada necessária para prevenção da DECH (19,29,33,45,47).

O uso de ciclofosfamida pós-TCH como profilaxia de DECH foi historicamente descrito como fator de risco para CH por BKPyV (50). Entretanto, essa relação não apresentou significância estatística nas análises multivariadas quando comparada aos outros protocolos. Esses dados sugerem que o efeito previamente atribuído à ciclofosfamida pode estar parcialmente mediado por fatores de confusão, especialmente o tipo de doador, uma vez que a ciclofosfamida pós-TCH é frequentemente utilizada em transplantes haploidênticos. Assim, a

ausência de significância estatística pode refletir a colinearidade entre variáveis no modelo multivariado e o impacto do risco competitivo entre tipo de doador e estratégia de profilaxia de DECH.

Estudos com coortes pediátricas demonstraram que a CH por BKPyV é um evento frequente nessa população, atingindo aproximadamente 20% dos pacientes. Esse valor é reduzido quando comparado a coortes adultas, conforme evidenciado na literatura (31,51). Embora esse percentual seja, em alguns estudos, inferior ao observado em adultos, a comparação direta entre faixas etárias é dificultada por diferenças nos regimes de condicionamento, intensidade da imunossupressão e critérios diagnósticos adotados. Contudo, essas diferenças não foram observadas entre adultos e crianças nas análises multivariadas nesta coorte, seja para a reativação ou desenvolvimento da CH por BKPyV.

A análise da curva ROC demonstrou área sob a curva (AUC) de 0,635, indicando capacidade discriminatória modesta da DNAemia como preditor de CH por BKPyV, com *cut-off* ótimo de 6.117 cópias/mL, sensibilidade de 52%, especificidade de 74%, VPP de 24% e VPN de 90%. Valores de AUC inferior a 0,70 sugerem desempenho limitado do marcador para diferenciação adequada entre pacientes que desenvolverão ou não o desfecho.

Em um estudo prospectivo com coorte pediátrica, Cesaro et al (2015) demonstrou que para DNAemia o *cut-off* de aproximadamente 1×10^3 cópias/mL, apresentou sensibilidade de 100%, especificidade de 86%, VPN de 100% e VPP de 39%, sugerindo excelente capacidade para exclusão do desfecho. Nessa amostragem, a DNAemia com valores de carga viral superiores a 1.000 cópias/mL se mostrou como um bom preditor da HC por BKPyV, no intervalo de duas semanas antes da ocorrência dos sinais clínicos (52).

Em comparação com esses dados previamente publicados, foi possível observar um desempenho inferior da DNAemia como preditor de CH por BKPyV na amostragem. A sensibilidade de 52% encontrada no *cut-off* ótimo sugere que quase metade dos pacientes que evoluíram com CH não seria identificada precocemente pelo monitoramento da DNAemia. Por outro lado, a especificidade de 74% indica desempenho moderado na exclusão de pacientes sem risco.

O ponto de corte próximo ao do estudo acima (1280 cópias/mL) quando aplicado à curva ROC do presente estudo, apresenta sensibilidade de 76,2%, especificidade de 46,6%, VPP=18,4% e VPN=92,5%, demonstrando menor capacidade discriminatória, o que resultaria

em maior número de falsos positivos. Essas diferenças podem estar relacionadas majoritariamente a menor prevalência de CH por BKPyV, visto que a IC de 18,8% (52). A prevalência do desfecho influencia diretamente os valores preditivos, especialmente o VPP, reduzindo a capacidade de diferenciação. Além disso, diferenças quanto às populações adulta e pediátrica, podem explicar a discrepância entre os achados.

Do ponto de vista clínico, o VPN de 90% observado sugere que valores abaixo do *cut-off* tem utilidade para exclusão do risco iminente de CH por BKPyV, apesar das limitações. Contudo, o VPP de 24% indica que a presença de DNAemia acima do *cut-off* não é suficiente para predizer, de forma confiável, a progressão para o desfecho. Esses dados sugerem que a DNAemia isoladamente apresentou capacidade limitada como ferramenta preditiva ou como ferramenta de estratificação de risco nesta amostragem, reforçando a necessidade de interpretação em conjunto com achados clínicos.

No presente estudo, a CH por BKPyV teve IC de 8,7%, esse valor pode ser considerado reduzido quando comparado aos estudos prévios, nos quais as taxas variam amplamente de 10-60% (19,45,47,53,54). Essa diferença pode ser parcialmente explicada pela adoção de critérios diagnósticos mais rigorosos e padronizados estabelecidos pelo ECIL-6, que combinam sintomatologia, grau de hematúria e carga viral, também reduzindo a possibilidade de diagnóstico superestimado, que pode ser observado nos artigos anteriores a 2018, que se baseiam apenas na carga viral e hematúria (45,52).

Adicionalmente, uma publicação recente que incluiu 3.862 pacientes demonstrou IC de 6,2% quando aplicados os critérios de diagnóstico do ECIL-6, valor próximo ao observado nesta coorte (55). Assim, parte da discrepância observada entre as séries históricas e os dados atuais pode refletir evolução conceitual e metodológica na definição da CH por BKPyV.

Embora fatores associados à reativação viral tenham sido identificados, nenhuma variável clínica mostrou associação estatisticamente significativa com o desenvolvimento de CH por BKPyV. Esse achado contrasta parcialmente com revisões sistemáticas recentes, que apontam como fatores de risco independentes para CH: sexo masculino, doador haploidêntico, condicionamento mieloablativo, reativação do CMV, DECH aguda e crônica (33).

A ausência de associação estatística nesta coorte pode estar relacionada ao número relativamente reduzido de casos positivos, o que limita o poder estatístico para detecção de associações independentes, especialmente no modelo multivariado. Além disso, a possível

colinearidade entre variáveis relacionadas à intensidade da imunossupressão, tipo de doador, regime de condicionamento e profilaxia de DECH, pode ter atenuado o efeito isolado de cada fator no modelo final.

Esse resultado pode sugerir que a progressão da reativação viral para manifestação CH por BKPyV depende de mecanismos ainda não completamente elucidados. Essa complicação é reconhecidamente multifatorial, envolvendo não apenas carga viral elevada, mas também lesão urotelial prévia, inflamação local, toxicidade do condicionamento e estado da reconstituição imune (25,49,56).

No que se refere SG, a CH por BKPyV em qualquer grau não se associou de forma independente. Entretanto, a presença de CH por BKPyV grave (grau III–IV) demonstrou associação significativa com aumento da MRT, configurando-se como fator de risco independente.

Dados semelhantes foram observados em um estudo brasileiro, ao comparar a SG do grupo com CH por BKPyV I-II a SG foi 57% (95% CI 27.7%-78.2%), em comparação com 10.5% (95% CI 0.8%-34%) para os casos graves (grau III-IV) (38). Esses dados evidenciam que a CH por BKPyV deve ser considerada como complicação de relevância prognóstica e sugere que não é a presença isolada da complicação, mas sim sua gravidade clínica que determina impacto prognóstico relevante.

Esse mesmo estudo evidenciou que o uso de cidofovir no grupo com CH por BKPyV grave, não teve impacto na sobrevida (38). Esse dado reforça a restrição atual do uso do cidofovir no manejo da CH por BKPyV grave e corrobora a ausência de estratégia antiviral comprovadamente eficaz para modificar o curso da complicação, especialmente na forma grave.

A SG em dois anos foi de 67,4%, sendo negativamente influenciada por TCH com doador haploidêntico ou não aparentado com mismatch, condicionamento não mieloablativo/intensidade reduzida e performance status $\leq 80\%$ na admissão. Esses fatores são determinantes prognósticos no contexto do TCH e possivelmente refletem maior fragilidade clínica, dados semelhantes foram descritos relacionando a maior sobrevida em pacientes que receberam condicionamento mieloablativo (53). O impacto do condicionamento menos intenso reflete o viés de indicação, uma vez que regimes reduzidos são frequentemente escolhidos para pacientes com maior comorbidade ou pior performance status.

Neste estudo não foi observada relação entre a reativação do CMV, reativação do BKPyV ou ocorrência da CH por BKPyV, achado que contrasta com parte da literatura, na qual a reativação do CMV é descrita como fator de risco independente para CH por BKPyV (49,50).

Adicionalmente, é possível que o número de eventos de CH por BKPyV tenha sido insuficiente para demonstrar associação estatística robusta, especialmente nos modelos de análise multivariada. A colinearidade entre tipo de doador, intensidade do condicionamento e ocorrência de outras complicações infecciosas pode também ter atenuado potenciais associações independentes.

Não foram analisados os impactos das demais infecções virais na ocorrência da CH por BKPyV. Essa limitação metodológica impede avaliação mais abrangente da interação viral no período pós-TCH.

A IC de DECH aguda (II-IV) em 2 anos foi de 18,4% (14-23%) e da DECH crônica foi de 24,2% (19-29%). Contudo, em nenhuma das análises a CH por BKPyV foi observada como fator de risco para o desenvolvimento da DECH, resultado que diverge de estudos prévios que sugerem associação particularmente com DECH aguda. Na literatura, essa relação é atribuída à intensa atividade imunológica e ao dano tecidual sistêmico característicos da DECH aguda, que poderiam favorecer inflamação urotelial e amplificar a lesão associada ao BKPyV (50,57,58).

Curiosamente, a ocorrência prévia de DECH aguda grave mostrou-se associada a menor risco de reativação viral. Esse resultado, aparentemente paradoxal, reflete o fenômeno de competição de riscos dentro do modelo. Pacientes com DECH aguda grave podem apresentar mortalidade precoce, reduzindo o tempo de exposição ao risco para desenvolvimento ou detecção de reativação viral subsequente (7).

Este estudo apresenta limitações inerentes ao seu delineamento retrospectivo e unicêntrico, além do número relativamente reduzido de casos de CH, o que pode ter limitado a identificação de fatores de risco independentes. Ademais, a monitorização de virúria foi realizada sob demanda clínica, podendo haver subestimação de reativações urinárias assintomáticas. Entretanto, destaca-se como ponto forte a inclusão de uma quantidade significativa de pacientes, o monitoramento sistemático da DNAemia, a aplicação dos critérios diagnósticos padronizados do ECIL-6 e a utilização de modelos estatísticos adequados para análise de riscos competitivos.

Em conclusão, os achados reforçam que a reativação do BKPyV é evento frequente após

TCH alogênico, particularmente em transplantes com maior disparidade HLA, porém nem toda reativação evolui para CH por BKPyV. A DNAemia isoladamente apresenta valor preditivo limitado para desenvolvimento da complicação. Por outro lado, a ocorrência de CH por BKPyV grave (grau III-IV) associa-se de forma independente ao aumento da MRT, destacando a importância da identificação precoce e do manejo intensivo desses pacientes. Estudos prospectivos multicêntricos são necessários para melhor elucidar os mecanismos envolvidos na progressão da reativação viral para doença clínica e para definir estratégias de intervenção mais eficazes.

6. CONCLUSÕES

- A reativação do BKPyV mostrou-se um evento frequente nos receptores de TCH (49,7%) deste estudo, mas apenas uma pequena parcela dessa população desenvolveu a CH por BKPyV.
- O *cut-off* estabelecido de 6.117,5 cp/mL para definir o risco de CH-BKPyV mostrou baixa sensibilidade e especificidade moderada, com baixo VPP (24,4%), que corroboram a polêmica sobre a utilidade da monitorização da DNAemia. Entretanto, o VPN foi de 90,8%, que poderia ajudar a identificar pacientes com risco abaixo de 10% de desenvolver CH-BKPyV.
- A compatibilidade entre doador e receptor foi um fator de risco para a reativação do BKPyV pós TCH.
- A IC de CH por BKPyV (8,7%) foi considerada baixa quando comparada a dados da literatura e não identificamos fatores associados à sua ocorrência.
- A SG foi de 67,4% em dois anos. Variáveis associadas à menor SG foram doador haploidêmico ou não-aparentado com mismatch, condicionamento não-mieloablativo/intensidade reduzida e performance status $\leq 80\%$ na admissão ao transplante.
- A MRT foi de 20,6% em dois anos. Variáveis associadas à MRT foram a CH por BKPyV grau III-IV e condicionamento não mieloablativo/intensidade reduzida.
- A ocorrência e tratamento da DECH aguda prévia à reativação ou à CH por BKPyV não se associaram significativamente a estes eventos. Da mesma forma, a ocorrência de CH por BKPyV não foi fator de risco para desencadeamento de DECH aguda ou crônica.

REFERÊNCIAS

1. Thomas ED. Bone Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. setembro de 2000;209–18.
2. Simpson E, Dazzi F. Bone Marrow Transplantation 1957-2019. Bone Marrow Transplant 1957-2019. 5 de junho de 2019. doi:10.3389/fimmu.2019.01246
3. Diniz, M. L. Com coordenação do SUS, Brasil ultrapassa a marca de 30 mil transplantes em 2024. Portal CONASEMS. Com Coord SUS Bras Ultrapassa Marca 30 Mil Transpl Em 2024 Portal CONASEMS [Internet]. 4 de junho de 2025 [citado 23 de novembro de 2025]. Disponível em: https://portal.conasems.org.br/noticias/1064_sus-ultrapassa-a-marca-de-30-mil-transplantes-em-2024
4. Alnasser SM, Alharbi KS, Almutairy AF, Almutairi SM, Alolayan AM. Autologous Stem Cell Transplant in Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma, Multiple Myeloma, and AL Amyloidosis. Cells. 18 de dezembro de 2023;12(24):2855. doi:10.3390/cells12242855
5. Bashir Q, Champlin R. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Em: Abeloff's Clinical Oncology [Internet]. Elsevier; 2014 [citado 2 de julho de 2025]. p. 485-492.e2. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781455728657000308> doi:10.1016/B978-1-4557-2865-7.00030-8
6. Meade MG, Bolaños-Meade J. The history of haploidentical stem cell transplantation: a trip from the bench to the bedside. Hematology. 31 de dezembro de 2024;29(1):2346401. doi:10.1080/16078454.2024.2346401
7. Moreira MCR, Vigorito AC, Tavares R de CBS, Colturato VAR, Silva MM, Azevedo WM. Diretrizes para o diagnóstico, profilaxia e tratamento de doença do enxerto contra hospedeiro aguda. Em: Diretrizes da Sociedade de Transplante de Medula Óssea 2015. 2015.
8. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Imunossupressão pós Transplante de Medula Óssea. Brasília: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde; 2016.
9. Diário Oficial da União. PORTARIA No - 1.300, DE 21 DE NOVEMBRO DE 2013 [Internet]. Brasília; 2013 [citado 11 de fevereiro de 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2013/portaria_sas_1300_2013.pdf#:~:text=e%20Materiais%20do%20SUS%20constam%20os%20seguintes,%2D.%20Imunoglobulina%20obtida/coelho%20antit%C3%B3xicos%20200%20mg%20injet%C3%A1vel%2C doi:1677-7042
10. Gorin NC, Carreras E, Fernández-Sojo J, Villa J. Bone Marrow Harvesting for HCT. Em: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, Kröger N, Carreras E, organizadores. The EBMT Handbook [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2024 [citado 23 de novembro de 2025]. p. 143–9. Disponível em: https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-44080-9_15 doi:10.1007/978-3-031-44080-9_15
11. Cesaro S, Dalianis T, Hanssen Rinaldo C, Koskenvuo M, Pegoraro A, Einsele H, et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-

- associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 8 de setembro de 2017. doi:10.1093/jac/dkx324
12. Hirsch HH, Snyderman DR. BK Virus: Opportunity Makes a Pathogen. *Clin Infect Dis.* 1º de agosto de 2005;41(3):354–60. doi:10.1086/431488
 13. Bonfim C, Ribeiro L, Nichele S, Loth G, Bitencourt M, Koliski A, et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Children and Adolescents with Fanconi Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* fevereiro de 2017;23(2):310–7. doi:10.1016/j.bbmt.2016.11.006
 14. 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.* fevereiro de 2008;41(4):363–70. doi:10.1038/sj.bmt.1705909
 15. Monte ALS, Lins UMDBL, Lima SHPD. Incidência e farmacoterapia da cistite hemorrágica em pacientes submetidos a transplante de medula óssea: uma revisão de literatura. *Res Soc Dev.* 8 de novembro de 2022;11(15):e13111536875. doi:10.33448/rsd-v11i15.36875
 16. Gaziev J, Paba P, Miano R, Germani S, Sodani P, Bove P, et al. 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.* maio de 2010;16(5):662–71. doi:10.1016/j.bbmt.2009.12.009
 17. Badri Man Shrestha. Two Decades of Tacrolimus in Renal Transplant: Basic Science and Clinical Evidences. *Exp Clin Transplant.* fevereiro de 2017;15(1). doi:10.6002/ect.2016.0157
 18. Gardner SylviaD, Field AnneM, Coleman DulcieV, Hulme B. NEW HUMAN PAPOVAVIRUS (B.K.) ISOLATED FROM URINE AFTER RENAL TRANSPLANTATION. *The Lancet.* junho de 1971;297(7712):1253–7. doi:10.1016/S0140-6736(71)91776-4
 19. Gilis L, Morisset S, Billaud G, Ducastelle-Leprêtre S, Labussière-Wallet H, Nicolini FE, et al. High burden of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* maio de 2014;49(5):664–70. doi:10.1038/bmt.2013.235
 20. Barbanti-Brodano G, Sabbioni S, Martini F, Negrini M, Corallini A, Tognon M. BK Virus, JC Virus and Simian Virus 40 Infection in Humans, and Association with Human Tumors. Em: Ahsan N, organizador. *Polyomaviruses and Human Diseases* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2006 [citado 5 de julho de 2025]. p. 319–41. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/0-387-32957-9_23 doi:10.1007/0-387-32957-9_23
 21. White MK, Khalili K. Polyomaviruses and human cancer: molecular mechanisms underlying patterns of tumorigenesis. *Virology.* junho de 2004;324(1):1–16. doi:10.1016/j.virol.2004.03.025

22. Zhou X, Zhu C, Li H. BK polyomavirus: latency, reactivation, diseases and tumorigenesis. *Front Cell Infect Microbiol.* 13 de setembro de 2023;13:1263983. doi:10.3389/fcimb.2023.1263983
23. Atta E, Leite L, Lima C, Aguiar T, Gonzaga Y, Carlos J, et al. Eficácia da timoglobulina na dose total de 5 g/Kg na prevenção da Doença do Enxerto-Contra Hospedeiro em neoplasias hematológicas: análise de 25 transplantes sequenciais aparentados e não aparentados. *V.* 13. 30 de julho de 2021;13(8):1502. doi:https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.976
24. Dalianis T, Hirsch HH. Human polyomaviruses in disease and cancer. *Virology.* março de 2013;437(2):63–72. doi:10.1016/j.virol.2012.12.015
25. Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, Smith C, Khanna R. BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies. *Clin Microbiol Rev.* abril de 2017;30(2):503–28. doi:10.1128/CMR.00074-16
26. Van Ghelue M, Moens U, Bendiksen S, Rekvig OP. Autoimmunity to nucleosomes related to viral infection: a focus on hapten-carrier complex formation. *J Autoimmun.* março de 2003;20(2):171–82. doi:10.1016/S0896-8411(02)00110-5
27. Krajewski wojciech, Kamińska D, Poterek A, Małkiewicz B, Kłak J, Janczak D, et al. Pathogenicity of BK virus on the urinary system. *Cent Eur J Urol.* 2020. doi:10.5173/ceju.2020.0034
28. 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.* novembro de 2004;42(11):5394–6. doi:10.1128/JCM.42.11.5394-5396.2004
29. Yappalparvi A, Khatib MN, Shabil M, Ballal S, Bansal P, Tomar BS, et al. Prevalence of BK virus and BK virus-associated hemorrhagic cystitis in stem cell transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 10 de abril de 2025;57(10):3117–29. doi:10.1007/s11255-025-04507-0
30. 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.* novembro de 2015;50(11):1432–7. doi:10.1038/bmt.2015.162
31. Ruderfer D, Wu M, Wang T, Srivaths PR, Krance RA, Naik S, et al. BK Virus Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Outcomes: An Analysis of Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients at Texas Children’s Hospital. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 30 de abril de 2021;10(4):492–501. doi:10.1093/jpids/piaa147
32. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, Minor P, Brown DWG, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol.* setembro de 2003;71(1):115–23. doi:10.1002/jmv.10450
33. Zhou X, Zhang S, Fan J, Zhu X, Hu S. Risk factors for BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant.* novembro de 2023;37(11):e15121. doi:10.1111/ctr.15121

34. Jandial A, Mishra K, Sandal R, Kant Sahu K. Management of BK virus-associated haemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Ther Adv Infect Dis.* janeiro de 2021;8. doi:10.1177/2049936121991377
35. Dalianis T, Eriksson BM, Felldin M, Friman V, Hammarin AL, Herthelius M, et al. Management of BK-virus infection – Swedish recommendations. *Infect Dis.* 3 de julho de 2019;51(7):479–84. doi:10.1080/23744235.2019.1595130
36. Jaiswal SR, Singhal P, Thatai A, Bhagwati G, Aiyer HM, Chakrabarti A, et al. Impact of extended infusional mesna prophylaxis on the incidence of BK viruria and hemorrhagic cystitis following post-transplantation cyclophosphamide and CTLA4Ig-based haploidentical transplantation. *Ann Hematol.* abril de 2020;99(4):839–45. doi:10.1007/s00277-020-03930-w
37. Arango M, Cardona D. Hemorrhagic Cystitis after Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide: Protective Effect of MESNA Continuous Infusion. *Biol Blood Marrow Transplant.* agosto de 2020;26(8):1492–6. doi:10.1016/j.bbmt.2020.04.028
38. Kerbaux LN, Kerbaux MN, Bautzer V, Chapchap EC, De Mattos VRP, Da Rocha JDA, et al. Severe hemorrhagic cystitis caused by the BK polyomavirus is associated with decreased survival post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* outubro de 2019;21(5):e13101. doi:10.1111/tid.13101
39. Tooker GM, Stafford KA, Nishioka J, Badros AZ, Riedel DJ. Intravesicular Cidofovir in the Treatment of BK Virus–Associated Hemorrhagic Cystitis Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Ann Pharmacother.* junho de 2020;54(6):547–53. doi:10.1177/1060028019897896
40. Najafabadi MM, Soleimani M, Ahmadvand M, Zomorrod MS, Mousavi SA. Treatment protocols for BK virus associated hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation.
41. Aldiwani M, Tharakan T, Al-Hassani A, Gibbons N, Pavlu J, Hrouda D. BK Virus Associated Haemorrhagic Cystitis. A systematic review of current prevention and treatment strategies. *Int J Surg.* março de 2019;63:34–42. doi:10.1016/j.ijssu.2019.01.019
42. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, et al. Diagnosis, Evaluation and Follow-Up of Asymptomatic Microhematuria (AMH) in Adults: AUA Guideline. *J Urol.* dezembro de 2012;188(6S):2473–81. doi:10.1016/j.juro.2012.09.078
43. Hirsch HH, Pergam SA. Human Adenovirus, Polyomavirus, and Parvovirus Infections in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Em: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, organizadores. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation* [Internet]. 1º ed. Wiley; 2015 [citado 14 de janeiro de 2026]. p. 1129–43. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118416426.ch93> doi:10.1002/9781118416426.ch93
44. 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.* maio de 1995;13(5):1103–9. doi:10.1200/JCO.1995.13.5.1103

45. Rorije NMG, Shea MM, Satyanarayana G, Hammond SP, Ho VT, Baden LR, et al. BK Virus Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Cohort Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* abril de 2014;20(4):564–70. doi:10.1016/j.bbmt.2014.01.014
46. O'Donnell PH, Swanson K, Josephson MA, Artz AS, Parsad SD, Ramaprasad C, et al. BK Virus Infection Is Associated with Hematuria and Renal Impairment in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants. *Biol Blood Marrow Transplant.* setembro de 2009;15(9):1038-1048.e1. doi:10.1016/j.bbmt.2009.04.016
47. De Padua Silva L, 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.* 1º de julho de 2010;95(7):1183–90. doi:10.3324/haematol.2009.016758
48. Rinaldo CH, Tylden GD, Sharma BN. The human polyomavirus BK (BKPv): virological background and clinical implications. *V.* 121. 2013;121:728–45. doi:10.1111/apm.12134
49. Lee YJ, Zheng J, Kolitsopoulos Y, Chung D, Amigues I, Son T, et al. Relationship of BK Polyoma Virus (BKV) in the Urine with Hemorrhagic Cystitis and Renal Function in Recipients of T Cell-Depleted Peripheral Blood and Cord Blood Stem Cell Transplantations. *Biol Blood Marrow Transplant.* agosto de 2014;20(8):1204–10. doi:10.1016/j.bbmt.2014.04.017
50. Atilla E, Ateş C, Uslu A, Ataca Atilla P, Dolapçı I, Tekeli A, et al. Prospective Analysis of Hemorrhagic Cystitis and BK Viremia in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Turk J Hematol.* 19 de dezembro de 2019. doi:10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0296
51. Cesaro S, Facchin C, Tridello G, Messina C, Calore E, Biasolo MA, et al. A prospective study of BK-virus-associated haemorrhagic cystitis in pediatric patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* fevereiro de 2008;41(4):363–70. doi:10.1038/sj.bmt.1705909
52. Cesaro S, Tridello G, Pillon M, Calore E, Abate D, Tumino M, et al. A Prospective Study on the Predictive Value of Plasma BK Virus-DNA Load for Hemorrhagic Cystitis in Pediatric Patients After Stem Cell Transplantation. *J Pediatr Infect Dis Soc.* junho de 2015;4(2):134–42. doi:10.1093/jpids/piu043
53. Dybko J, Piekarska A, Agrawal S, Makuch S, Urbaniak-Kujda D, Biernat M, et al. BKV Related Hemorrhagic Cystitis—An Insight into Risk Factors and Later Complications—An Analysis on Behalf of Polish Adult Leukemia Group. *Cancers.* 1º de fevereiro de 2022;14(3):764. doi:10.3390/cancers14030764
54. Kaphan E, Germi R, Bailly S, Bulabois C, Carré M, Cahn J, et al. Risk factors of BK viral hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* outubro de 2021;23(5):e13601. doi:10.1111/tid.13601
55. Mielcarek M, Xie H, Leisenring WM, Imlay H, Boeckh MJ. The Risk of BK-Virus Hemorrhagic Cystitis in the Era of Post-Transplantation Cyclophosphamide. *Transplant Cell Ther.* fevereiro de 2026;32(2):S531. doi:10.1016/j.jtct.2025.12.797

56. Comoli P, Hirsch HH, Ginevri F. Cellular immune responses to BK virus. *Curr Opin Organ Transplant*. dezembro de 2008;13(6):569–74. doi:10.1097/MOT.0b013e3283186b93
57. Lv B, He L, Liu N, Li C, Peng Z, Bu C, et al. Cidofovir Treatment for Prevention of BK Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis in Pediatric Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Pediatr Transplant*. junho de 2025;29(4):e70096. doi:10.1111/ptr.70096
58. Salamonowicz-Bodzioch M, Frączkiewicz J, Czyżewski K, Zając-Spychała O, Gorczyńska E, Panasiuk A, et al. Prospective analysis of BKV hemorrhagic cystitis in children and adolescents undergoing hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol*. maio de 2021;100(5):1283–93. doi:10.1007/s00277-021-04454-7.