

SILVIA CASTRO CARUSO CHRIST

“Doença do trato gastrointestinal por citomegalovírus após
transplante renal: aspectos clínicos, epidemiológicos e
laboratoriais”

Tese apresentada à Universidade Federal de São
Paulo – Escola Paulista de Medicina para obtenção
do título de Mestre em Ciências

São Paulo
2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

SILVIA CASTRO CARUSO CHRIST

“Doença do trato gastrointestinal por citomegalovírus após
transplante renal: aspectos clínicos, epidemiológicos e
laboratoriais”

Tese apresentada à Universidade Federal de São
Paulo – Escola Paulista de Medicina para obtenção
do título de Mestre em Ciências

Orientador: Prof. Dr. Luis Fernando Aranha Camargo

Co-orientador: Prof. Dr. Celso Francisco H. Granato

São Paulo
2006

Christ, Silvia Castro Caruso

Doença do trato gastrointestinal por citomegalovírus após transplante renal: aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. / Silvia Castro Caruso Christ -- São Paulo, 2006.
xiv, 75f

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Título em inglês: Cytomegalovirus gastrointestinal disease after kidney transplantation: clinical, epidemiologic and laboratorial aspects.

Descritores: 1. Doença do trato gastrointestinal por citomegalovírus 2. Transplante renal

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
DISCIPLINA DE DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**

Chefe da Disciplina: Dr. Sérgio Barsanti Wey

Coordenador do Curso de Pós-graduação: Dr. Arnaldo Lopes Colombo

Aos meus pais que estão ao meu lado a cada desafio da minha vida e que sempre dedicarei tudo o que faço, pois nunca conseguirei retribuir o que fazem por mim.

Ao meu marido, pelo incentivo não apenas neste, mas também em todos os meus projetos. Obrigada pela paciência e compreensão!

À minha irmã que certamente foi fundamental para a conclusão deste trabalho.

Aos meus familiares e amigos pelas torcidas, palavras e orações...

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luis Fernando Aranha Camargo pelo exemplo de profissionalismo, orientação, dedicação e apoio durante todo o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Celso Francisco Hernandez Granato pelo acolhimento, oportunidade e auxílio neste projeto.

Ao prof. Dr. João Silva de Mendonça pelo exemplo de sabedoria e pelos valiosos ensinamentos que incorporam minha formação profissional e pessoal.

Ao Prof. Dr. Éspes Georges Kallas pelo incentivo e credibilidade.

À Enfermeira Vanessa Ferreira Costa, grande responsável pelo meu ingresso no Hospital do Rim e Hipertensão, pelo companheirismo e amizade.

À Pollyane Gomes por me instruir na área de transplante.

Aos serviços de Anatomia Patológica e Endoscopia do Hospital do rim e Hipertensão, em especial, Dr. Marcello Franco e Dr. Heitor por ajudarem na elaboração deste trabalho.

À Sra. Creusa Maria Rovere Dal Bó pelas análises estatísticas dos dados deste estudo.

A todas as pessoas que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste estudo, em especial médicos, enfermeiros e funcionários do Hospital do Rim e Hipertensão. pelo acolhimento e colaboração para este trabalho.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	iv
AGRADECIMENTOS	v
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE QUADROS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS	xii
RESUMO	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Histórico	2
1.2 Virologia	2
1.3 Patogênese	4
1.4 Epidemiologia	6
1.5 Síndromes Clínicas	7
1.6 Doença Gastrointestinal por CMV	10
1.7 Diagnóstico	12
2 OBJETIVOS	18

3 MATERIAIS E MÉTODOS	20
3.1 Local do estudo	21
3.2 Tipo do estudo	21
3.3 População	21
3.3.1 Critérios de inclusão	21
3.3.2 Definição dos casos	21
3.3.3 Seleção dos pacientes com doença do trato gastrointestinal por CMV	21
3.4 Coleta de dados	22
3.5 Outras definições	22
3.6 Análise estatística	24
4 RESULTADOS	25
5 DISCUSSÃO	44
6 CONCLUSÕES	55
7 ANEXO	57
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	63

Abstract

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Número de transplantes realizados no Hospital do Rim e Hipertensão por ano no período de 18 de agosto de 1998 a 31 de agosto de 2005.....26
- Figura 2:** Porcentagem de pacientes com diagnóstico de doença do trato gastrointestinal por CMV que receberam tratamento para rejeição e/ou indução30
- Figura 3:** Tratamentos de indução utilizados nos pacientes com diagnósticos de doenças do trato gastrointestinal por CMV30
- Figura 4:** Tratamentos para rejeição utilizados nos pacientes com diagnóstico de doença do trato gastrointestinal por CMV31
- Figura 5:** Taxa de incidência por ano de doença gastrointestinal por CMV de 18 de agosto de 1998 a 31 de agosto de 200532
- Figura 6:** Período pós-transplante de ocorrência de doença do trato gastrointestinal por CMV em mediana33
- Figura 7:** Período pós-transplante de ocorrência de doença do trato gastrointestinal por CMV em pacientes que receberam MMF (esquema imunossupressor inicial ou esquema em uso no momento do diagnóstico)34
- Figura 8:** Período pós-transplante de ocorrência de doença do trato gastrointestinal por CMV primária e secundária34

Figura 9:	Período pós-transplante de ocorrência de doença do trato gastrointestinal por CMV em receptores de rim de doador vivo e cadáver	35
Figura 10:	Comparação entre o uso anual de micofenolato nos pacientes transplantados no Hospital do Rim e Hipertensão (total de 2177 pacientes) e a taxa de incidência de doença do trato gastrointestinal por CMV no período de 18 de agosto de 1998 a 31 de agosto de 2005	47
Figura 11:	Comparação entre o uso anual de tratamentos de indução (timoglobulina, OKT3 e IL2R) nos pacientes transplantados no Hospital do Rim e Hipertensão (total de 2177 pacientes) e a taxa de incidência da doença do trato gastrointestinal por CMV no período de 18 de agosto de 1998 a 31 de agosto de 2005	48

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1: Características gerais dos pacientes com doença do trato gastrointestinal por CMV estudados27**
- Tabela 2: Frequência dos esquemas imunossupressores iniciais utilizados nos pacientes com diagnóstico de doença do trato gastrointestinal por CMV28**
- Tabela 3: Frequência dos esquemas imunossupressores em uso no momento do diagnóstico de doença do trato gastrointestinal por CMV28**
- Tabela 4: Frequência dos esquemas imunossupressores iniciais utilizados nos pacientes transplantados no Hospital do Rim e Hipertensão no período de 18 de agosto de 1998 a 31 de agosto de 200529**
- Tabela 5: Frequência das manifestações sistêmicas apresentadas pelos pacientes com diagnóstico de doença do trato gastrointestinal por CMV36**

LISTA DE QUADROS

Quadro 1:	Achados endoscópicos de acordo com a região do trato gastrointestinal acometida nos pacientes com doença por CMV	37
Quadro 2:	Características dos pacientes com doença do trato gastrointestinal por CMV com antigenemia positiva e negativa	38
Quadro 3:	Correlação entre os achados endoscópicos da doença do trato gastrointestinal por CMV e os resultados de antigenemia para CMV (positiva e negativa)	39
Quadro 4:	Características dos pacientes com e sem recidiva da doença do trato gastrointestinal por CMV	41
Quadro 5:	Características dos pacientes com e sem complicações relacionadas à doença do trato gastrointestinal por CMV	43

LISTA DE ABREVIATURAS

AVCH	Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico
AZA	Azatioprina
CMV	Citomegalovírus
CsA	Ciclosporina
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
ERL	Evrolimus
FK	Tacrolimus
HCV	Vírus da hepatite C
HHV 6	Herpesvírus humano 6
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
IC	Índice de Confiança
IL2R	Receptor de Interleucina 2
MMF	Micofenolato mofetil
MPA	Ácido micofenólico
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PMN	Polimorfonucleares
PRED	Prednisona
PTLD	Doença Linfoproliferativa pós-transplante
RAPA	Rapamicina
VPP	Valor Preditivo Positivo

RESUMO

Introdução: A doença por citomegalovírus é uma das principais e mais comuns complicações pós-transplante. A doença gastrointestinal é a doença invasiva mais freqüente, podendo acometer qualquer segmento do trato digestivo e está relacionada à hemorragia digestiva e perfuração intestinal diminuindo a sobrevida dos pacientes transplantados. No Brasil, até o momento, não há trabalhos publicados na literatura sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos da doença gastrointestinal por citomegalovírus em transplantados renais. Além disso, não há estudos que avaliam sistematicamente a sensibilidade da antigenemia no diagnóstico desta doença.

Objetivos: Estudar os aspectos clínicos e epidemiológicos da doença do trato gastrointestinal por citomegalovírus após transplante renal e avaliar a sensibilidade da antigenemia para CMV como método diagnóstico para a doença. **Materiais e**

Métodos: Trata-se de estudo retrospectivo envolvendo pacientes transplantados renais com sintomas gastrointestinais, Endoscopia Digestiva Alta e/ou Colonoscopia evidenciando um ou mais dos seguintes achados: enantema difuso, erosões difusas ou úlceras localizadas (múltiplas ou única) e biópsia de lesão do trato gastrointestinal com presença de alterações histopatológicas e inclusões citomegálicas em células epiteliais ou endoteliais. Foram incluídos os pacientes transplantados no período de 18 de agosto de 1998 a 31 de agosto de 2005. **Resultados:** A taxa de incidência de doença do trato gastrointestinal por citomegalovírus foi de 2,1%, sendo 1,3% em transplante de doador vivo e 4,3% em transplante de doador cadáver (P=0,001). O período pós-transplante de ocorrência de doença foi variável, resultando em uma mediana de 66,5 dias (2,2 meses). Pacientes com doença primária, receptores de doador cadáver e aqueles que fizeram uso de micofenolato e/ou tratamento de indução apresentaram doença mais precoce. As regiões mais acometidas, em ordem decrescente de freqüência, foram estômago, esôfago, duodeno e cólon. Em 13 pacientes (17,5%) houve comprometimento de 2 ou mais locais. Vinte e três pacientes (31%) apresentaram febre e, manifestações sistêmicas associadas, foram relatadas em 58,1% dos casos. Vinte e dois pacientes (29,7%) não apresentaram nenhum destes sintomas. Leucopenia (leucócitos < 3.500/mm³) e plaquetopenia (plaquetas < 150.000/mm³) foram as alterações laboratoriais mais comuns, sendo evidenciadas

(associadas ou não) em 37 pacientes (50%). Antigenemia para CMV foi solicitada em 97,3% dos casos (72 pacientes) e resultou negativa em 33,3%. Comparando os pacientes com antigenemia positiva e negativa, houve diferença significativa em relação à ocorrência de manifestações sistêmicas, sendo observada com menor frequência no grupo de pacientes com antigenemia negativa. Em análise univariada, doador cadáver, doença primária, tratamento anti-rejeição e valor elevado de antigenemia foram associados com doença recorrente. Complicações clínicas associadas à doença do trato gastrointestinal por CMV, tais como hemorragias e perfuração visceral ocorreu em 16,2% dos pacientes. Um paciente evoluiu a óbito relacionado à doença, sendo 1,3% a taxa de mortalidade atribuída neste grupo de pacientes durante o período do estudo.

Conclusões: O presente estudo reafirma o papel da doença como importante causa de morbidade em pacientes transplantados renais. A antigenemia para citomegalovírus foi um método limitado para o diagnóstico de doença do trato gastrointestinal, já que uma porcentagem relevante dos pacientes apresentou exame negativo. Portanto, o diagnóstico deve ser feito através da correlação entre os sinais e sintomas clínicos, achados endoscópicos e histopatológicos compatíveis com a doença. Os resultados obtidos podem sugerir alguns fatores de risco para doença do trato gastrointestinal, tais como, transplante de doador cadáver, uso de micofenolato mofetil e tratamento de indução ou para rejeição. Para a confirmação destes dados é necessário realização de estudo utilizando grupo controle e análise multivariada.

INTRODUÇÃO



1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

A primeira descrição de citomegalovírus foi feita por Ribbert et al, em 1904, através da observação de inclusões intracelulares homogêneas, separadas por uma área clara de membrana celular¹.

Em 1956, Smith et al² relataram o isolamento do citomegalovírus em células humanas pela primeira vez. O vírus foi isolado de glândulas salivares de crianças através do cultivo em fibroblastos humanos oriundos de tecido uterino, sendo então denominado “salivary gland virus”. Através de estudos das características histopatológicas dos tecidos de pacientes infectados, Weller et al sugeriram o nome citomegalovírus³. Em 1964, utilizando microscopia eletrônica, foi confirmada sua semelhança com os demais herpesvírus, sendo classificado como membro da família *Hesperviridae* em 1970⁴. Posteriormente, o citomegalovírus foi denominado herpesvírus humano 5 e desde então têm sido estudado detalhadamente⁵.

1.2 Virologia

Citomegalovírus é um vírus DNA, pertencente à família *Herpesviridae*, que compreende um grupo de vírus caracterizados por partículas grandes, compostas por 4 elementos estruturais fundamentais: envelope, tegumento, nucleocapsídeo e genoma viral. De acordo com suas propriedades biológicas e organização genômica, está classificado na subfamília dos betaherpesvírus, juntamente com o herpesvírus humano 6 e 7. Assim como os outros betaherpesvírus, apresenta ciclo replicativo longo com disseminação lenta em meio de cultura e latência em diversos tecidos⁶.

O citomegalovírus possui o maior genoma entre os herpesvírus humanos (230 a 240 Kpb), sendo constituído de molécula de DNA de dupla fita linear, capaz de codificar proteínas que exercem papel importante na regulação da resposta imune hospedeira. O genoma viral é subdividido em duas regiões, uma longa (UL) e outra curta (US) e possui 208 “Open Reading Frames” (ORF), que são estruturas codificadoras de proteínas relevantes para a replicação viral⁷.

A nomenclatura das proteínas virais estruturais é dada a partir da designação alfanumérica do respectivo ORF codificante, sendo utilizado o prefixo “pp” para proteínas fosforiladas, “gp” para proteínas glicosiladas e “p” para proteínas desconhecidas. Descreve-se entre parênteses informações complementares de uma proteína e sufixos são usados para designar uma proteína codificada por diferentes ORF⁸.

As principais proteínas virais estruturais são:

- Proteínas do capsídeo:

As principais proteínas codificadas são: Major Capsid Protein (MCP) e Minor Capsid Protein (mCP). A MCP (pUL86) é codificada pelo gene UL86 (posição 86 na seqüência única longa) e constitui aproximadamente 90% do total de proteínas do capsídeo. A mCP (pUL46) está envolvida na ancoragem do DNA viral ao capsídeo. Estas proteínas são pouco imunogênicas e têm pouca importância para diagnóstico⁹.

- Proteínas do tegumento (matriz):

As proteínas localizadas nesta região (entre o capsídeo e o envelope), desempenham papel importante na regulação dos genes virais, modificando o metabolismo da célula hospedeira. A proteína ppUL82 (pp71) é responsável pela transativação da expressão de genes precoces do ciclo replicativo. A ppUL83 (pp65) constitui uma das proteínas mais imunogênicas, desenvolvendo resposta humoral durante a fase aguda da infecção. A ppUL32 (pp150) corresponde a 20% do conteúdo protéico do virion e é essencial para a replicação viral, sendo considerada o antígeno mais imunogênico e persistente do CMV. A ppUL99 (pp28) é uma proteína altamente imunogênica e tem sua transcrição ativada precocemente e em altos níveis, induzindo a produção de anticorpos IgG por vários anos. Outras proteínas menos conhecidas são a ppUL65 e ppUL48, que induzem a formação de anticorpos específicos durante a infecção por CMV^{9,10}.

- Proteínas do envelope:

As glicoproteínas do envelope desempenham papel importante no ciclo replicativo do CMV, incluindo adesão, penetração, disseminação entre células e maturação das partículas virais. A gpUL55 (gB), principal glicoproteína do envelope viral, é bastante imunogênica, sendo considerada alvo de anticorpos neutralizantes. Além disso, está

envolvida na promoção da penetração do vírion na célula, na transmissão de célula para célula e na fusão de células infectadas. A gpUL75 (gH) tem funções semelhantes, porém é menos abundante. A gpUL115 (gL) é considerada um facilitador da expressão da glicoproteína gH.

O receptor de entrada na célula hospedeira e o mecanismo molecular que determina a suscetibilidade celular à replicação viral são ainda desconhecidos. Presume-se que o tropismo viral seja mais influenciado por fatores celulares envolvidos após a entrada do vírus na célula e, também, por atuação de modo específico em cada célula de muitos trans-ativadores virais¹¹. Logo após a penetração viral na célula, os constituintes do tegumento já são detectáveis na célula infectada e o genoma do CMV é rapidamente dirigido para o núcleo. Neste instante, inicia-se o processo de replicação que pode ser dividido em três fases: imediatamente precoce, precoce e tardia^{11,12}. A primeira fase tem início 12 horas após a infecção e envolve genes denominados imediatos precoces (“Immediate-early” ou IE), que são responsáveis pela codificação de proteínas com função de trans-ativação dos genes celulares e virais. Em seguida, inicia-se uma fase mais prolongada (duração de pelo menos 24 horas), entrando em atividade os chamados genes precoces (“Early” ou E), que codificam proteínas envolvidas no processo de replicação do DNA propriamente dito, assim como a DNA polimerase e o complexo helicase primase. Finalmente, após a replicação do DNA, começa a fase tardia (“Late” ou L), onde ocorre a codificação das proteínas constituintes do virion.

1.3 Patogênese

CMV, assim como os outros herpesvírus, pode induzir doença de duas formas: pela destruição direta de tecidos ou pela promoção de respostas imunopatológicas. Em algumas situações, estes mecanismos podem estar relacionados.

Durante a infecção aguda, o vírus pode ser encontrado em monócitos/macrófagos, linfócitos T e B e neutrófilos circulantes. Células mononucleares fagocíticas do sangue periférico (macrófagos) e polimorfonucleares (neutrófilos) são as primeiras a atuarem na resposta imunológica, mas também contribuem para a disseminação viral no organismo hospedeiro. A produção de grande quantidade de virions pela replicação não-lítica intracelular leva a um acúmulo em vacúolos, que são transmitidos para outras células¹³. O envolvimento dos leucócitos circulantes com as células endoteliais dos órgãos desencadeia uma resposta inflamatória, o que resulta no

aumento da expressão de moléculas que facilitam a aderência dos leucócitos e a passagem transendotelial até os órgãos. Assim, ocorre disseminação viral para vários órgãos, como baço, glândulas adrenais, fígado, pulmões e glândulas salivares. Os polimorfonucleares são as primeiras células a expressar antígenos IE e, de forma mais abundante, o antígeno estrutural pp65 (UL83), que é utilizado para monitorar pacientes com risco de doença ¹¹.

A principal característica do CMV é a capacidade de permanecer em estado de latência. O genoma viral pode estar presente em células e tecidos, sem produzir resposta inflamatória e sem causar nenhuma reação, porém sua transmissão pode ocorrer, através de transfusões sanguíneas e transplante de órgãos. Na infecção latente, o DNA viral pode ser encontrado em vários sítios, incluindo sangue total, tecido uterino, parede arterial, coração, pulmões, fígado, baço, glândulas salivares, próstata, pele, células da linhagem dendrítica e mielóide. Entretanto, os principais sítios de latência são as células sanguíneas e endoteliais ¹².

Estudos demonstram que a reativação viral pode ocorrer em tipos celulares de diferentes órgãos ou em somente um sítio ¹³. Balthesen et al ¹⁴ sugerem que a reativação viral tem início nas glândulas salivares, atingindo, em seguida, os pulmões. Devido à diversidade dos sítios de latência, os mecanismos de reativação são variáveis. Estudos com camundongos demonstram que um fator importante para recorrência da doença pelo CMV é a extensão da multiplicação durante a infecção aguda, tanto pelo número de cópias de genoma latente, quanto pela disseminação nos órgãos hospedeiros. Alguns mediadores estão implicados no processo de reativação, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), catecolaminas e prostaglandinas pró-inflamatórias. O TNF- α é o principal mediador e interage com receptores de células com vírus latente, resultando na ativação de proteína kinase C e fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B), que, por sua vez, estimulam a codificação de proteínas IE, iniciando, assim, o ciclo de replicação viral ^{15,16,17}. Isto pode explicar a ocorrência de doença pelo CMV em diferentes situações, tais como sepse, rejeição, hepatite fulminante e administração de anticorpos antilinfocitários (globulina anti-timócitos e OKT3).

Estudos recentes sugerem que a reativação do CMV pode ocorrer pela associação com outros herpesvírus, como por exemplo, o herpesvírus humano 6. O mecanismo exato ainda não está esclarecido, mas acredita-se que o CMV pode ser

reativado por interação direta com o HHV 6 ou por consequência de seu efeito imunomodulador^{16,18,19}.

1.4 Epidemiologia

Estudos epidemiológicos demonstram que a infecção pelo CMV tem distribuição universal, ocorrendo em praticamente todas as regiões do mundo. Muitos estudos estimam a soroprevalência na população, sendo em torno de 15% aos dois anos de idade, 30% em adultos jovens e de 50 a 75% em indivíduos com mais de 50 anos. Em países em desenvolvimento, a soroprevalência pode variar de 80 a 100%, conforme o método diagnóstico utilizado, sendo maior em populações com baixo nível socioeconômico^{20,21}. A transmissão viral pode ocorrer via intra-uterina (transplacentária), perinatal (contato com secreções genitais maternas e leite materno), através de secreções (saliva, esperma, secreção do cérvix uterino, etc.), transfusões sanguíneas e transplante de órgãos ou tecidos.

Em transplantados (receptores de medula óssea e órgãos sólidos), o CMV pode ser adquirido por infecção primária, reinfecção (ou superinfecção) ou reativação viral. Na ausência de profilaxia antiviral, a infecção pelo CMV ocorre geralmente nos primeiros 6 meses após o transplante, principalmente nos primeiros 4 meses (média de 35 dias), sendo responsável por aproximadamente 2/3 das síndromes febris relatadas neste período²⁰. Em transplante renal, a taxa de incidência de infecção ativa por CMV, definida como detecção viral por métodos laboratoriais independente da ocorrência de sinais e sintomas clínicos, pode variar de 50 a 90% de acordo com o método diagnóstico utilizado, a periodicidade de coleta de material para diagnóstico, a soroprevalência para CMV na população (doadores e receptores), os esquemas de imunodepressão usados e o tipo de transplante^{22,23,24}.

A infecção primária pelo CMV ocorre em receptores soronegativos previamente ao transplante e pode variar de 50 a 75%²⁵. Em 90% dos casos, a transmissão ocorre pelo próprio enxerto (doadores soropositivos), porém outros meios de transmissão podem estar envolvidos, como por exemplo, via sexual, através de secreções respiratórias e transfusão de hemoderivados²⁶.

A reinfecção (ou superinfecção) ocorre quando o receptor é soropositivo para CMV previamente ao transplante e apresenta infecção por outra cepa adquirida do doador^{27,28}. Estudos utilizando biologia molecular para análise do DNA viral, sugerem

que a superinfecção ocorre em pelo menos 50% dos indivíduos soropositivos pré-transplante²⁹.

A reativação da infecção latente ocorre quando a cepa do vírus latente do próprio receptor soropositivo é ativada pela ação de drogas imunodepressoras. No Brasil, devido a alta taxa de soropositividade para CMV na população geral, a maioria das infecções em pacientes transplantados resulta desta reativação viral.

Apesar da alta taxa de infecção ativa, apenas uma minoria dos pacientes apresenta sintomas relacionados. Doença sintomática pode ser evidenciada em 50 a 60% dos casos de infecção primária e em aproximadamente 10 a 20% dos casos de reativação do vírus latente²⁹.

1.5 Síndromes Clínicas

Em imunocompetentes, a infecção por CMV é geralmente assintomática, porém algumas manifestações clínicas podem ser relatadas, incluindo Síndrome Mononucleose-like, pneumonia intersticial, hepatite, meningoencefalite, Síndrome de Guillain-Barré e miocardite. Além disso, a transmissão viral transplacentária pode causar doença congênita grave com alta mortalidade e seqüelas permanentes.

Em imunocomprometidos (pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, transplantados de medula óssea e de órgãos sólidos), as manifestações clínicas são variáveis, podendo ocorrer doença grave e fatal.

Em transplantados, as manifestações clínicas podem ser divididas em manifestações diretas e indiretas. As manifestações indiretas são aquelas resultantes do efeito imunomodulador e patogênico do vírus e as diretas resultam da ação viral direta nos tecidos, podendo ocorrer doença aguda ou crônica.

1. Manifestações indiretas:

- Infecção por outros patógenos

Os efeitos indiretos da replicação do CMV estão associados com sintomas clínicos graves em receptores de órgãos sólidos. Estudos evidenciam que o CMV é um vírus imunomodulador, podendo causar supressão importante da imunidade celular pela produção de citocinas e fatores de crescimento em resposta à replicação viral e à invasão tecidual. As principais seqüelas clínicas deste efeito são: aumento da incidência de pneumonia por *P. carinii*, aspergilose pulmonar invasiva e colonização do

trato respiratório alto por bacilos gram negativos; septicemia por *Listeria monocytogenes*, *Candida sp* e bacilos gram negativos; reativação de toxoplasmose e aumento da carga viral de outros vírus (HHV 6, HCV, HIV) ^{29,30,31}. A prevenção destas infecções tem mostrado resultados efetivos ^{29,30}.

- Rejeição do enxerto

Muitos estudos evidenciam a associação de infecção por CMV e rejeição aguda e crônica do enxerto. Isto ocorre por lesão tecidual causada diretamente pelo vírus (lesão do endotélio vascular), por efeito indireto imunomodulador (produção de citocinas e fatores de crescimento) ou isquêmico. Em transplantados renais, há relatos de associação entre infecção ativa por CMV e rejeição aguda, sendo o aumento da produção de citocinas, principalmente gama interferon, o mecanismo fisiopatológico mais provável ³².

- Oncogênese

Relatos na literatura sugerem que a infecção por CMV também pode estar envolvida no desenvolvimento de algumas malignidades, assim como doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD), carcinoma de cólon e câncer de próstata, porém mais estudos são necessários para a confirmação desta importante associação.

2. Manifestações Diretas:

- Síndrome viral associada ao CMV

A Síndrome associada ao CMV é descrita como semelhante àquela da Mononucleose (“Síndrome Mono-like”), sendo a manifestação clínica mais comum em transplantados renais, principalmente aqueles com infecção primária. O quadro clínico é caracterizado pela presença de sintomas inespecíficos, tais como febre, mal-estar geral, adinamia, anorexia, mialgia, artralgia e cefaléia. Tosse seca está presente em aproximadamente 1/3 dos casos ²⁹. Ao contrário de pacientes imunocompetentes, hepatoesplenomegalia e linfadenopatia geralmente estão ausentes. Alterações hematológicas ocorrem em aproximadamente 25% dos pacientes, sendo leucopenia (contagem de leucócitos entre 2000 e 3000/mm³) e trombocitopenia (contagem de plaquetas entre 30.000 e 60.000/mm³) os achados mais comuns ²⁹. No passado, neutropenia intensa e prolongada estava associada à ocorrência de outras infecções

graves. Atualmente, com o reconhecimento e diagnóstico precoce da infecção e a disponibilidade de tratamento específico, esta associação é menos freqüente. Atipia linfocitária pode ou não estar presente, porém a proporção de linfócitos atípicos geralmente é menor que 10% (5 a 10%). Hepatite com aumento de duas vezes o valor normal de transaminases está presente em 30 a 50% dos casos ²⁰.

- Doença em órgão alvo ou doença invasiva

Em transplantados, as manifestações clínicas da doença invasiva por CMV variam de acordo com o órgão envolvido e o tipo de transplante, correlacionando-se ao órgão transplantado. Assim, hepatite ocorre mais freqüentemente em receptores de transplante hepático, pancreatite ocorre mais freqüentemente em receptores de transplante de pâncreas e pneumonite em receptores de transplante de pulmão e coração-pulmão. Miocardite, por exemplo, apesar de rara, é uma apresentação característica de transplantados cardíacos. Outros sítios envolvidos são: trato gastrointestinal, vesícula biliar, epidídimo, árvore biliar, retina, endométrio e sistema nervoso central.

Os principais fatores de risco para doença invasiva são: idade maior que 50 anos, uso de tratamento anti-rejeição, doador com sorologia positiva e receptor com sorologia negativa para CMV e transplante de doador cadáver ³³. O uso de micofenolato mofetil (MMF) parece estar associado a um risco maior de doença invasiva por CMV ^{34,35}.

Em transplantados renais, as doenças mais comuns são pneumonia, hepatite e doença gastrointestinal, sendo esta a doença invasiva mais freqüente. Algumas lesões renais e urológicas causadas por CMV são descritas, como por exemplo: nefrite tubulointersticial (com inclusões citomegálicas especialmente em epitélio tubular), glomerulopatia (caracterizada por necrose de células endoteliais e acúmulo de células mononucleares em capilares glomerulares), inflamação ureteral e/ou necrose, síndrome hemolítico-urêmica, microangiopatia trombótica, glomerulonefrite progressiva necrotizante e trombose de artéria renal ^{29,36}.

A infecção pulmonar manifesta-se, na maioria das vezes, sob a forma de pneumonia intersticial (comprometimento do parênquima pulmonar bilateral, simétrico, predominantemente em lobos inferiores), porém outros achados radiográficos são descritos na literatura, assim como consolidação focal e nódulos pulmonares. A tomografia computadorizada geralmente evidencia imagem em “vidro fosco”, semelhante a outras infecções pulmonares. Estudos envolvendo pacientes transplantados renais com pneumonia por CMV mostram altas taxas de mortalidade,

podendo atingir 48%³⁷. A co-infecção por outros patógenos é freqüente (particularmente *Pneumocystis carinii*), por isso, a realização de biópsia pulmonar nestes casos deve ser considerada³⁸. As principais manifestações clínicas são: febre, tosse e dispnéia, podendo ocorrer hipoxemia grave e insuficiência respiratória aguda.

A hepatite por CMV é caracterizada pelo aumento de gamma-glutamyltransferase e fosfatase alcalina 2 a 4 dias após a elevação de transaminases, com aumento mínimo dos níveis de bilirrubinas.

1.6 Doença Gastrointestinal por CMV

A doença gastrointestinal por CMV pode acometer qualquer segmento do trato digestivo, desde cavidade oral até ânus, sendo importante causa de morbi-mortalidade em pacientes transplantados.

Além da inflamação da mucosa local com envolvimento de fibroblastos, células do endotélio vascular, epitélio glandular e músculo liso, a supressão imune local e fatores autoimunes também exercem papel na patogênese da doença.

A incidência da doença varia de acordo com os esquemas de imunossupressão utilizados, tipo de transplante e status sorológico pré-transplante do receptor e do doador^{35,39}. Estudos envolvendo transplantados renais mostram uma incidência de 13 a 17% e de 26,8% em receptores de transplante duplo (rim-pâncreas)^{33,40,41}. Os critérios diagnósticos utilizados para a definição da doença também podem modificar esta taxa. Assim, Hrebinko et al⁴² em estudo com 419 pacientes submetidos a transplante renal doador cadáver, observaram incidência de doença invasiva de 8,6%, sendo 72% doença gastrointestinal. Em Tese de Mestrado apresentada à Universidade Federal de São Paulo em 2003, Boschioli et al, evidenciaram uma incidência de doença invasiva por CMV em pacientes submetidos a transplante renal de 3,4%, sendo 85% doença do trato gastrointestinal⁴³. Alguns estudos sugerem que o cólon é o local mais freqüentemente atingido^{40,44}.

As manifestações clínicas ocorrem em conseqüência das alterações anatômicas e funcionais produzidas em resposta à invasão viral tecidual e estão relacionadas com a região do trato digestivo atingida. Os sintomas mais freqüentemente relatados são: disfagia, odinofagia, náuseas, vômitos, epigastralgia, empachamento pós-prandial, dor abdominal difusa, diarreia, hemorragia digestiva alta ou baixa. Os achados endoscópicos mais freqüentemente descritos são: inflamação e erosões difusas, úlceras localizadas (múltiplas ou única) com ou sem hemorragias e perfurações⁴⁴.

^{45,46,47,48}. Pneumatose intestinal também pode estar presente. Efeitos menos comuns do CMV no trato gastrointestinal incluem: pseudo-obstrução colônica, íleo persistente, colite pseudomembranosa, pseudolinfoma duodenal, doença localizada mimetizando neoplasma, colite isquêmica, hemorroidite e colecistite.

Complicações graves podem ocorrer em aproximadamente 10% dos casos, sendo hemorragia digestiva (alta ou baixa) e perfuração intestinal, as mais freqüentemente relatadas. Nestes casos, o diagnóstico precoce e o tratamento cirúrgico agressivo podem melhorar o prognóstico⁴⁹. Conforme casos relatados na literatura, a evolução pode ser fatal por conseqüências diretas (choque hipovolêmico secundário à hemorragia digestiva ou perfuração intestinal) ou indiretas (choque séptico por infecção bacteriana secundária) da doença^{45, 50,51}. Alguns autores sugerem que o uso de novos agentes imunossupressores mais potentes pode favorecer a ocorrência de manifestações clínicas mais graves⁵².

A biópsia revela alterações histopatológicas e inclusões citomegálicas em células epiteliais ou endoteliais do trato digestivo⁵³. Por outro lado, o CMV possui intensa proliferação no trato gastrointestinal, portanto a taxa de recuperação deste agente em biópsias é alta, superestimando-se seu papel em síndromes clínicas de menor importância, como dispepsias, quadros diarréicos e úlceras de natureza péptica. Estudos descritivos têm documentado alta incidência de infecção assintomática (30 a 50%) por CMV em mucosa gastrointestinal endoscopicamente normal durante os primeiros meses pós-transplante^{54, 55}. Por isso, o diagnóstico da doença gastrointestinal por CMV deve ser feito através da correlação entre os sinais e sintomas clínicos, achados endoscópicos e histopatológicos. Peter et al⁵³ com o objetivo de avaliar o significado da detecção de CMV em espécimes de biópsias estudaram 227 pacientes receptores de órgãos sólidos. DNA viral foi detectado em 91 pacientes, isto é, 40,1% dos pacientes, porém somente 20 (8,8% dos casos) apresentavam alterações histopatológicas compatíveis com infecção por CMV. Além disso, é importante ressaltar que pacientes transplantados podem apresentar dor abdominal e alterações na mucosa gástrica e duodenal (ulcerações e erosões) pelo uso de imunossupressores, assim como corticosteróides e MMF^{35,46}.

Em alguns casos, a replicação viral pode estar restrita ao órgão acometido, resultando em carga viral baixa com ausência de viremia, dificultando, assim, o diagnóstico pelos métodos laboratoriais disponíveis^{52,56}.

A taxa de recidiva de doença invasiva por CMV é elevada, variando de 20 a 30% em pacientes submetidos a transplante renal (rim e rim-pâncreas), incluindo doença

primária e secundária^{33, 41,57}. Os principais fatores de risco para doença invasiva recorrente são: transplante de doador cadáver, uso de tratamento anti-rejeição, persistência de DNA viral (detectado por PCR) no final do tratamento, número de células positivas na antigenemia antes do tratamento (≥ 10 células/50.000 PMN = VPP para recorrência de 91% com IC de 59 a 99,8%) e demora da redução do número de células positivas durante o tratamento antiviral⁵⁸. Transplante duplo (rim-pâncreas) e diabetes mellitus tendem a aumentar o risco para recaída da doença⁵⁷. Na literatura, há poucos estudos sobre recidiva da doença gastrointestinal por CMV, principalmente em transplantados renais. Shrestha et al⁴¹ evidenciaram recorrência da doença em 28,5% dos sete pacientes estudados, porém mais trabalhos são necessários para determinação deste dado epidemiológico.

Alguns autores sugerem que a doença recorrente com envolvimento do trato gastrointestinal pode apresentar manifestações clínicas mais graves, portanto tratamento por um período mais prolongado deve ser considerado neste grupo de pacientes. O tempo de tratamento ideal para diminuição da recorrência da doença ainda permanece incerto^{33,41,57}.

Até o momento, no Brasil, não há trabalhos publicados na literatura enfatizando os aspectos clínicos e epidemiológicos da doença do trato gastrointestinal por CMV em transplantados renais.

1.7 Diagnóstico

Em pacientes imunodeprimidos, o diagnóstico da infecção por CMV deve ser rápido e precoce, podendo ser feito através dos seguintes métodos:

- Cultura celular

A cultura viral em células humanas foi o primeiro método a ser empregado, sendo ainda considerado por muitos o “gold-standard” para a comparação com novas técnicas devido a sua alta sensibilidade. Os fibroblastos são as células mais utilizadas, pois permitem replicação celular em quantidade suficiente para a observação microscópica, porém outras linhagens também podem ser utilizadas. Este método diagnóstico consiste na inoculação de espécimes clínicos em fibroblastos humanos e a observação do efeito citopático viral. É um método tecnicamente trabalhoso e demorado (resultado obtido no período de 1 -2 semanas até 6 semanas), por isso pouco aplicável na prática clínica.

- Cultura celular com adição de anticorpos monoclonais (“Shell vial assay”):

Consiste em cultivo celular utilizando anticorpos monoclonais contra proteínas imediatamente precoces do CMV. A observação de ligações antígeno-anticorpo (e não do efeito citopático viral) por ELISA ou Imunofluorescência revela a positividade do exame. É um método mais rápido (resultados em 24 horas) e mais específico que o anterior, porém sua positividade é tardia, isto é, ocorre após o início dos sintomas^{59,60}. A sensibilidade do método é variável de acordo com a técnica e com os anticorpos monoclonais utilizados. Na prática clínica é pouco utilizado, sendo restrito a situações específicas.

- Sorologia:

Em indivíduos imunocompetentes, a presença de anticorpos IgM específicos no sangue ou o aumento dos títulos de IgG em 4 vezes ou mais, bem como a soroconversão, confirmam o diagnóstico clínico de infecção por CMV²¹. Várias técnicas para detecção de anticorpos são disponíveis, incluindo hemaglutinação, aglutinação em látex, neutralização viral, radioimunoensaio, teste imunoenzimático (ELISA) e imunofluorescência, sendo as duas últimas, as técnicas mais utilizadas na prática com sensibilidade e especificidade comparáveis⁶¹.

Em pacientes transplantados, a sorologia é um método de alta sensibilidade e baixo valor preditivo positivo para o diagnóstico de infecção ativa por CMV. Estudos relatam sensibilidade de até 100%, porém alguns autores demonstram que, muitas vezes, a detecção de anticorpos ocorre após o início dos sintomas clínicos, por isso, é um método pouco utilizado atualmente para o diagnóstico da infecção. Pode ser bastante útil na avaliação do “status” sorológico do doador e do receptor pré-transplante, o que prediz o risco de desenvolvimento da doença após o transplante^{59,62}.

63

- Antigenemia (detecção de antígenos circulantes):

Este método foi descrito inicialmente em 1988 e representou um avanço para o diagnóstico e acompanhamento das infecções por CMV, principalmente em pacientes imunodeprimidos⁶⁴. Sua execução é rápida (resultados em até 5 horas), tecnicamente simples e permite resultados quantitativos. Para a realização do teste, são utilizados leucócitos polimorfonucleares (PMN) extraídos de sangue periférico, já que são as

principais células na expressão de antígenos virais durante a infecção ativa por CMV. A técnica consiste na detecção do antígeno viral circulante (pp65) através da utilização de anticorpos monoclonais dirigidos contra esta proteína. A leitura é feita após reação de imunoperoxidase ou imunofluorescência indireta, com a contagem de células positivas observadas por microscopia óptica com aumento de 400 vezes ou microscopia de fluorescência.

A antigenemia apresenta sensibilidade para infecção ativa superior quando comparada com os métodos de culturas (clássica e com adição de anticorpos monoclonais), provavelmente por detectar cargas virais mais baixas, porém em relação à sorologia, apresenta sensibilidade muito semelhante ou inferior^{65,66}. Estudos com pacientes transplantados demonstram sensibilidade de até 89,3% para infecção ativa e 100% para doença por CMV, especificidade de 66%, valor preditivo negativo de 100% e positivo de apenas 40,7% quando considerado positivo qualquer valor acima de zero⁶⁷. A determinação de um valor de corte torna o método mais específico, apesar de diminuir sua sensibilidade, podendo apresentar especificidade de até 92,5%^{67,68}. A alta sensibilidade do método para a detecção de infecção ativa implica em positividade freqüente em pacientes que não desenvolveram doença, fazendo com que os valores preditivos positivos para o adoecimento por CMV sejam em geral muito baixos⁶⁸. A característica quantitativa do exame permite que este problema seja minimizado. Vários trabalhos relacionam o número de células positivas para pp65 com a presença de sintomas associados ao CMV. Embora não haja concordância nos diferentes trabalhos em relação ao número de células que leva ao aparecimento de sintomas, a escolha de valores de cortes arbitrários aumenta, em muito, o valor preditivo positivo do exame para adoecimento por CMV, embora em algumas situações o valor preditivo negativo é reduzido. O aumento do valor preditivo positivo do teste possibilita que a opção por um tratamento precoce reduza o número de pacientes que receberão tratamentos desnecessários, reduzindo-se custos e efeitos colaterais. Por outro lado, os valores preditivos negativos sempre elevados garantem que todos os pacientes com risco de desenvolver doença serão adequadamente tratados.

Além disso, a antigenemia pode ser usada para monitorar o tratamento da infecção por CMV e permite o diagnóstico precoce, pois a positividade dos resultados pode ocorrer de 7 a 9 dias antes do aparecimento dos sintomas clínicos^{59,69}. Isto permite o tratamento precoce, podendo diminuir a morbidade e mortalidade relacionada à doença.

As principais limitações do método são: possíveis variações na técnica de execução entre diferentes centros pela dificuldade de padronização, subjetividade do observador para a quantificação dos resultados, origens dos anticorpos monoclonais diferentes, perda do rendimento após estoque da amostra, limitação diagnóstica em amostras de pacientes com neutropenia.

Estudos demonstram que, em algumas situações, o antígeno pp65 não é detectado em pacientes com doença por CMV, como por exemplo, nos casos de doença invasiva^{70,71,72}. Isto pode ser explicado pela ocorrência de replicação viral em órgão alvo com baixa carga viral e baixa viremia. Boschioli et al demonstraram que em transplantados renais com doença gastrointestinal por CMV a antigenemia pode ser negativa em 29,4% dos casos⁴³. Nos cinco casos estudados, os valores de antigenemia iniciais foram negativos, assim como os exames coletados subsequente, demonstrando que não se deve descartar o diagnóstico de doença invasiva por CMV por este método quando houver forte suspeita clínica, sendo, portanto, muito importante a realização de exame endoscópico em pacientes transplantados com sintomas gastrointestinais. Perez-Valentin et al relataram dois casos de doença gastrointestinal por CMV, com hemorragia digestiva grave, em pacientes transplantados renais com antigenemia para CMV negativa⁵². Outros trabalhos publicados na literatura estudando pacientes transplantados (transplante cardíaco, pulmonar e hepático) com doença invasiva por CMV confirmam estas evidências^{73,74,75}.

- PCR (Reação em cadeia de polimerase):

A amplificação do DNA viral por PCR é o método molecular mais utilizado para o diagnóstico de infecção ativa por CMV em imunodeprimidos, porém apresenta custo relativamente elevado e exige materiais específicos com normas de manuseio rígidas para evitar possível contaminação das amostras. Além disso, possui alta sensibilidade com capacidade de detecção de DNA viral latente em quantidades mínimas de partículas virais, contribuindo, assim, para o aumento de resultados falsos positivos. Isto faz com que o valor preditivo positivo para doença clínica seja ainda mais baixo em relação à antigenemia. O método pode ser qualitativo ou quantitativo e o procedimento pode ser realizado utilizando sangue total, leucócitos (subpopulações ou periféricos totais) ou plasma / soro. A obtenção e armazenamento do material são mais simples na técnica de PCR em plasma ou soro, porém tem menor sensibilidade que a PCR em

leucócitos, sendo útil para o diagnóstico da infecção por CMV em pacientes leucopênicos, tais como receptores de medula óssea.

A PCR qualitativa é uma técnica bastante sensível e precoce para o diagnóstico de infecção por CMV, de simples execução, fácil de ser padronizada e fornece resultados em poucas horas.

Estudos envolvendo pacientes transplantados demonstram maior sensibilidade da PCR em relação à sorologia e a antigenemia, com valor preditivo positivo e negativo de 36 a 55% e 100%, respectivamente^{76,77}. Além disso, a detecção viral por PCR é mais precoce em relação a antigenemia (5 a 13 dias antes do início dos sintomas)^{77,78}. Em média, o tempo de negatização após a primeira amostra positiva por PCR é de 57 dias e 24 dias para antigenemia⁷⁷.

A PCR quantitativa foi elaborada como tentativa de aumentar a especificidade e o valor preditivo positivo da PCR para doença por CMV. Este método permite a correlação entre carga viral e infecção sintomática. Para a amplificação do DNA viral, as técnicas atualmente disponíveis são: semi-quantitativas, competitivas e não competitivas. Todas estas técnicas são consideradas eficazes na quantificação do DNA viral, mas necessitam de manipulação após a PCR, o que demanda trabalho e tempo adicional, aumentando o risco de contaminação das amostras. Além disso, estas técnicas não permitem o processamento de grande número de amostras por reação, exceto a captura em placa, sendo inadequada para situações de alta demanda, como, por exemplo, em rotina diagnóstica ou estudos clínicos.

A PCR quantitativa também pode ser utilizada para avaliação da resposta terapêutica em pacientes transplantados^{79,80}. Sia et al⁸⁰ avaliaram a capacidade do método em prever a ocorrência de recidivas, evidenciando VPP para recidiva de doença por CMV de 75%, se carga viral ≥ 23.100 cópias / 10^6 leucócitos. Neste estudo, a carga viral foi significativamente maior em receptores soronegativos pré-transplante cujos doadores eram soropositivos.

Vários estudos sugerem que, assim como a antigenemia, a determinação de um valor de corte para a PCR quantitativa, aumenta a especificidade e o VPP para doença por CMV. No estudo de Sia et al citado acima, a sensibilidade, a especificidade e o VPN foram de 75%, 100% e 100% respectivamente, quando estabelecido um valor de corte de 400 cópias / 10^6 leucócitos.

A PCR quantitativa em tempo real (“real time PCR”) permite a quantificação do DNA viral com uma ampla variação da carga viral, podendo detectar cargas virais elevadas e tão baixas como 10 cópias/ml^{81,82}. Seu uso já foi demonstrado em diversos

tipos de amostras, incluindo sangue total, leucócitos periféricos, plasma, urina e líquido amniótico. As principais vantagens em relação aos métodos de PCR anteriormente descritos são: menor tempo de execução, redução do risco de contaminação por dispensar manipulação após a PCR e capacidade de atender grandes demandas, já que um número maior de amostras pode ser analisado simultaneamente. Além disso, sua reprodutibilidade é elevada e a variabilidade inter e intra-ensaios é relativamente baixa.

Estudos recentes confirmam a hipótese de que pacientes transplantados com doença do trato gastrointestinal por CMV apresentam viremia baixa. Boschioli et al, em tese de mestrado apresentada à Universidade Federal de São Paulo, comparando métodos diagnósticos, demonstraram que cinco pacientes transplantados renais com doença do trato gastrointestinal com antigenemia negativa apresentavam PCR quantitativa positiva, porém com cargas virais baixas (< 5000 cópias / 10^6 leucócitos em três casos)⁴³.

OBJETIVOS



2 OBJETIVOS

1. Estudar os aspectos clínicos e epidemiológicos da doença do trato gastrointestinal por CMV após transplante renal.
2. Avaliar a sensibilidade da antigenemia para CMV como método diagnóstico para doença gastrointestinal por CMV em transplante renal.

MATERIAIS E MÉTODOS



3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Local do estudo:

- Hospital do Rim e Hipertensão – Fundação Oswaldo Ramos (UNIFESP)

3.2 Tipo do estudo:

- Trata-se de estudo descritivo retrospectivo

3.3 População:

3.3.1 Critérios de inclusão:

- Pacientes transplantados renais admitidos no Hospital do Rim e Hipertensão, com diagnóstico de doença do trato gastrointestinal por CMV de 18/08/1998 a 31/08/2005.
- Pacientes com idade maior que 18 anos.
- Paciente com registro no Hospital do Rim e Hipertensão e prontuário disponível para coleta de dados do estudo.

3.3.2 Definição dos casos:

Pacientes transplantados renais com todos os critérios abaixo:

- Sintomas gastrointestinais: disfagia, odinofagia, náuseas, vômitos, epigastralgia, empachamento pós-prandial, dor abdominal, diarreia, hemorragia digestiva alta e baixa.
- Endoscopia Digestiva Alta e/ou Colonoscopia evidenciando um ou mais dos seguintes achados: enantema difuso, erosões difusas ou úlceras localizadas (múltiplas ou únicas).
- Biópsia de lesão do trato gastrointestinal com evidência de doença invasiva por CMV: presença de alterações histopatológicas e inclusões citomegálicas em células epiteliais ou endoteliais, com imuno-histoquímica compatível.

3.3.3 Seleção dos pacientes com doença do trato gastrointestinal por CMV:

A seleção foi feita através da revisão dos laudos de biópsias de pacientes transplantados renais do Hospital do Rim e Hipertensão, registrados pelos serviços de Anatomia Patológica responsáveis.

3.4 Coleta dos dados:

Os dados do estudo foram coletados através de informações contidas nos prontuários dos pacientes:

- Idade
- Sexo
- Realização de diálise pré-transplante e tipo de diálise realizada
- Sorologias para CMV pré-transplante do doador e do receptor
- Tipo de transplante (doador vivo ou doador cadáver)
- Período pós-transplante do diagnóstico de doença do trato gastrointestinal por CMV
- Esquemas de imunossupressão usados e tratamentos anti-rejeição recebidos antes do diagnóstico de doença do trato gastrointestinal por CMV.
- Quadro clínico: sintomas clínicos; achados endoscópicos (EDA e/ou colonoscopia); resultados de exames laboratoriais realizados (hemograma, creatinina, etc.); resultado de antígenemia para CMV e descrição de biópsias (exame histopatológico)
- Evolução clínica: tratamento antiviral instituído (medicamento, dose e tempo de tratamento); melhora clínica e laboratorial, assim como negatificação da antígenemia (quando positiva); ocorrência de recidiva (período e manifestações clínicas) e complicações relacionadas à doença e evolução do paciente (alta ou óbito relacionado à doença ou não).

3.5 Outras definições:

- Achados de exames laboratoriais: Hemograma: leucopenia (leucócitos $< 4500/\text{mm}^3$), plaquetopenia (plaquetas $< 150000/\text{mm}^3$). Alteração da creatinina: aumento de 2 vezes o valor basal. Antígenemia: considerado positivo qualquer valor ≥ 1 célula.
- Recidiva: diagnóstico de infecção por CMV até 6 meses após o término do tratamento da doença do trato gastrointestinal com resolução dos sinais e sintomas clínicos, assim como negatificação da antígenemia (quando positiva). Foi considerada recidiva qualquer apresentação clínica, seja infecção ativa ou doença por CMV.

- Infecção ativa por CMV: evidência laboratorial de replicação viral através de antigenemia positiva (qualquer valor) ou de amostra tecidual com efeito citopático do CMV.
- Infecção ativa assintomática: presença de infecção ativa na ausência de sintomas atribuídos ao CMV.
- Doença por CMV: infecção ativa associada a sintomas atribuídos ao CMV, incluindo síndrome viral associada ao CMV e doença invasiva ou de órgão alvo.
- Síndrome viral associada ao CMV: pacientes com infecção ativa associada a sinais e sintomas clínicos, tais como febre (temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$, pelo menos 2 episódios em um período de 4 dias), leucopenia (contagem de leucócitos $< 3500/\text{mL}$) ou plaquetopenia (contagem de plaquetas $< 150.000/\text{mL}$) sem outra causa.
- Doença invasiva por CMV: presença de sinais e/ou sintomas relacionados ao órgão envolvido associada ao achado do vírus e suas alterações histopatológicas (efeito citopático) em amostras de fluidos corporais ou de tecidos obtidos cirurgicamente ou por biópsia.
- Infecção com quadro clínico incompleto: pacientes com antigenemia positiva, associada a quadro clínico inespecífico, assim como febre sem depressão medular associada, mialgia, astenia e disfunção do enxerto sem outra causa identificada.
- Infecção primária: presença de infecção ativa ou doença por CMV em receptor com sorologia negativa para CMV pré-transplante.
- Infecção secundária: presença de infecção ativa ou doença por CMV em receptor com sorologia positiva para CMV pré-transplante.
- Resposta clínica: será considerada resposta clínica, a descrição no prontuário feita por médico e enfermagem de resolução dos sintomas referidos pelo paciente no dia da internação. Além da data da descrição de melhora dos sintomas, o dia de tratamento também será anotado na ficha clínica.
- Resposta laboratorial: será considerada resposta laboratorial, a normalização dos exames laboratoriais alterados.
- Complicações atribuídas à doença gastrointestinal por CMV: ocorrência de complicações relacionadas diretamente com a doença, tais como hemorragias digestivas (alta ou baixa) e perfurações gastrointestinais secundárias a lesões por CMV.

- Hemorragia digestiva alta: achados endoscópicos de sangramento digestivo alto (região acima do ângulo de Treitz) em local de identificação do CMV e/ou sinais clínicos de hemorragia digestiva alta.
- Hemorragia digestiva baixa: achados endoscópicos de sangramento digestivo baixo (região abaixo de ângulo de Treitz) em local de identificação do CMV e/ou sinais clínicos de hemorragia digestiva baixa.
- Perfuração: achado endoscópico ou intra-operatório de perfurações do trato gastrointestinal.
- Óbito relacionado à doença: óbito por complicações da doença gastrointestinal por CMV.
- Óbito não relacionado à doença: óbito por outros eventos clínicos não relacionados às complicações da doença gastrointestinal por CMV no período de 30 dias após o diagnóstico da doença.

3.6 Análise estatística

Inicialmente, todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos e do cálculo de médias e desvios-padrão e medianas. Para as variáveis qualitativas calcularam-se frequências absolutas e relativas.

Para a análise da hipótese de igualdade entre dois grupos utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney⁸³ e para a comparação entre três ou mais grupos o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis⁸³, pois a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada.

Para se testar a homogeneidade dos grupos em relação às proporções foi utilizado o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher⁸³, quando ocorreram frequências esperadas abaixo de 5.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

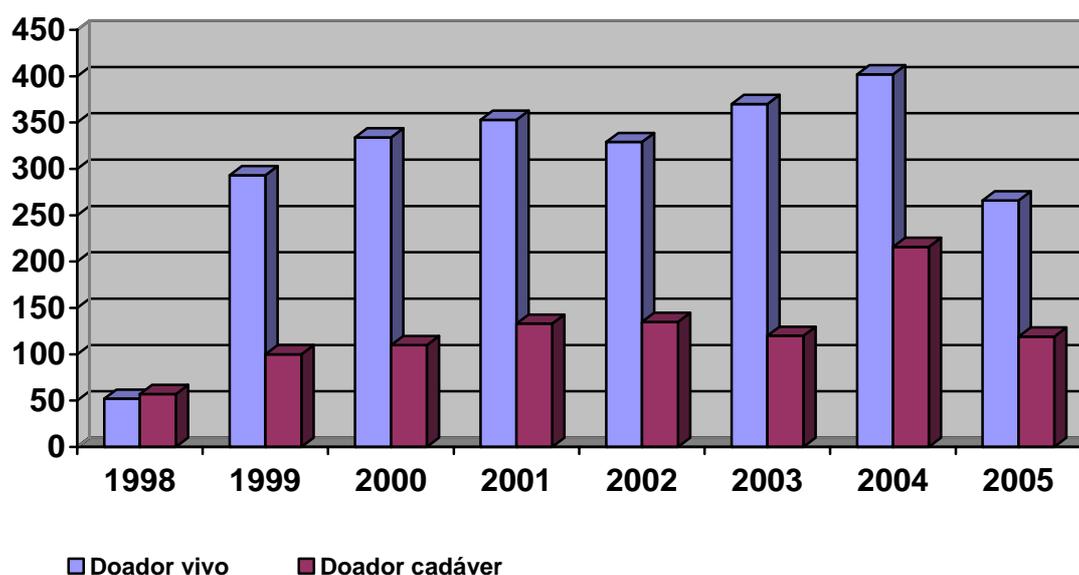
RESULTADOS



4 RESULTADOS

Entre 18 de agosto de 1998 e 31 de agosto de 2005 foram realizados 3389 transplantes renais no Hospital do Rim e Hipertensão, sendo 2399 (70,78%) com doador vivo e 990 (29,21%) com doador cadáver, incluindo 17 transplantes rim/pâncreas. O primeiro transplante duplo (rim/pâncreas) foi realizado em maio de 2002. Neste período, o número de transplantes por ano variou de 109 a 618, resultando em uma média de 1,27 transplante/dia (Figura 1). Destes pacientes, 74 preencheram os critérios de doença do trato gastrointestinal para a análise final dos resultados, sendo então incluídos no estudo.

Figura 1: Número de transplantes realizados no Hospital do Rim e Hipertensão por ano no período de 18 de agosto de 1998 a 31 de agosto de 2005



Dos 74 pacientes, 43 (58,1%) eram do sexo masculino, 31 (41,9%) do sexo feminino e a média de idade foi de 44,8 anos, variando entre 22 e 74 anos. As doenças de base que indicaram o transplante foram variáveis, sendo a etiologia da insuficiência renal indeterminada em 30 (40,5%) pacientes. O tratamento dialítico pré-transplante

predominante foi a hemodiálise e a maioria dos pacientes recebeu enxerto proveniente de doador cadáver (58,1%). Quatro pacientes estavam no segundo transplante.

Sorologia para CMV foi realizada em 72 pacientes, sendo a maioria soropositivo previamente ao transplante (87,5%). O “status” sorológico dos outros dois pacientes não estava disponível nos prontuários.

As características gerais dos pacientes incluídos no estudo estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1: Características gerais dos pacientes com doença do trato gastrointestinal por CMV estudados

Característica	Número
Idade	
Média (anos)	44,9 ± 12,4
Mediana (anos)	47,0
Varição (anos)	22 a 74
Sexo	
Masculino	43 (58,1%)
Feminino	31 (41,9%)
Tipo de transplante	
Doador vivo	31 (41,9%)
Rim HLA I	0
Rim HLA II	19
Rim HLA III	12
Doador cadáver	43 (58,1%)
Rim	40
Rim-pâncreas	3
Sorologia para CMV pré-transplante	
Positiva	63 (87,5%)
Negativa	9 (12,5%)
Não disponível	2 (2,7%)

Tacrolimus + prednisona + micofenolato-mofetil (36,5%), ciclosporina + prednisona + micofenolato-mofetil (20,3%), tacrolimus + prednisona + azatioprina (17,6%) e ciclosporina + prednisona + azatioprina (14,9%) foram os esquemas imunossupressores iniciais mais utilizados. Outras associações, tais como RAD + prednisona + FTY, tacrolimus + prednisona + rapamicina, ciclosporina + prednisona + rapamicina, ciclosporina + prednisona + FTY e ciclosporina + prednisona + evrolimus, foram usadas com menor frequência (10,7%), incluindo medicamentos de protocolos de pesquisa. Dez pacientes necessitaram de mudança do esquema imunossupressor antes do diagnóstico de doença gastrointestinal por CMV (Tabela 2 e Tabela 3). Mofetil micofenolato (MMF) foi usado em 42 (56,7%) pacientes no esquema inicial e 49 (66,2%) pacientes estavam em uso de MMF no momento do diagnóstico.

Tabela 2: Frequência dos esquemas imunossupressores iniciais utilizados nos pacientes com diagnóstico de doença do trato gastrointestinal por CMV

Esquemas iniciais	Número de pacientes
FK + PRED + MMF	27 (36,5%)
CsA + PRED + MMF	15 (20,3%)
FK + PRED + AZA	13 (17,6%)
CsA + PRED + AZA	11 (14,9%)
FK + PRED + RAPA	2 (2,7%)
CsA + PRED + FTY	2 (2,7%)
RAD + PRED + FTY	2 (2,7%)
CsA + PRED + RAPA	1 (1,3%)
CsA + PRED + ERL	1 (1,3%)

Tabela 3: Frequência dos esquemas imunossupressores em uso no momento do diagnóstico de doença do trato gastrointestinal por CMV

Esquemas no diagnóstico	Número de pacientes
FK + PRED + MMF	35 (47,3%)
CsA + PRED + MMF	14 (19%)
FK + PRED + AZA	10 (13,5%)
CsA + PRED + AZA	9 (12,2%)
FK + PRED + RAPA	2 (2,7%)
CsA + PRED + ERL	1 (1,3%)
CsA + PRED + FTY	2 (2,7%)
PRED + AZA	1 (1,3%)

Comparando-se os esquemas iniciais entre os pacientes estudados e a população geral, isto é, pacientes transplantados no Hospital do Rim e Hipertensão no período do estudo, nota-se uma diferença estatisticamente significativa entre os esquemas mais freqüentemente utilizado nos dois grupos (36,5% FK + PRED + MMF X 29,5% CsA + PRED + AZA, respectivamente; $p = 0,001$) (Tabela 4).

Tabela 4: Frequência dos esquemas imunossupressores iniciais utilizados nos pacientes transplantados no Hospital do Rim e Hipertensão no período de 18 de agosto de 1998 a 31 de agosto de 2005

Esquemas iniciais	Número de pacientes *
FK + PRED + MMF/MPA	289 (13,3%)
CsA + PRED + MMF/MPA	171 (7,9%)
FK + PRED + AZA	497 (22,8%)
CsA + PRED + AZA	641 (29,5%)
FK + PRED + RAPA	51 (2,3%)
CsA + PRED + FTY	108 (5,0%)
RAD + PRED + FTY	19 (0,9%)
CsA + PRED + RAPA	195 (9,0%)
CsA + PRED + ERL	23 (1,0%)
Outros	181 (8,3%)

* Para esta análise, foram incluídos os pacientes transplantados com informações disponíveis no banco de dados no Hospital do Rim e Hipertensão (total de 2175 pacientes).

Terapia de indução com anticorpo anti-CD3 (OKT3), timoglobulina e anti-IL2R (daclizumab e basilixmab) foi utilizado em 14 (19%) pacientes. Destes, sete pacientes receberam timoglobulina. Trinta e três (44,6%) pacientes receberam tratamento para rejeição aguda, incluindo pulsoterapia com metilprednisolona (1g, endovenoso, por 3 a 5 dias), OKT3 (por 10 a 14 dias) e timoglobulina (por 10 a 14 dias). Quatro dos pacientes que receberam tratamento de indução também apresentaram rejeição aguda, necessitando de pulsoterapia com metilprednisolona (solumedrol) ou timoglobulina antes do diagnóstico de doença do trato gastrointestinal por CMV. A Figura 2 mostra a porcentagem dos pacientes estudados que receberam tratamento de indução e/ou rejeição. A Figura 3 e a Figura 4 mostram os tratamentos de indução e rejeição utilizados.

Figura 2: Porcentagem de pacientes com diagnóstico de doença do trato gastrointestinal por CMV que receberam tratamento para rejeição e/ou indução

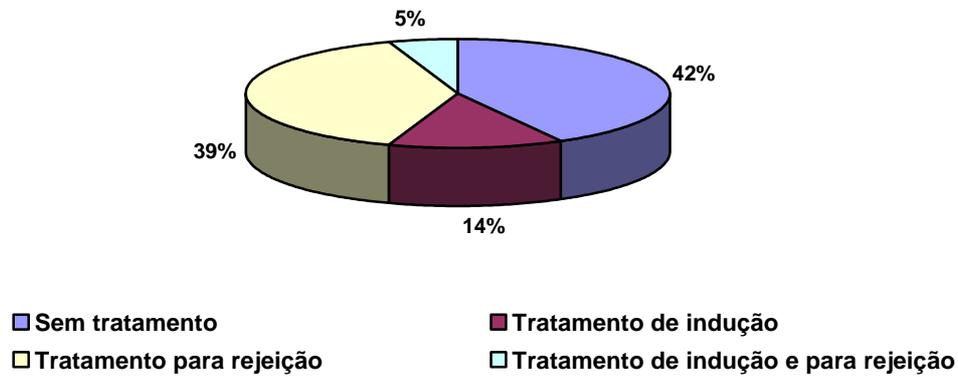


Figura 3: Tratamentos de indução utilizados nos pacientes com diagnóstico de doença do trato gastrointestinal por CMV

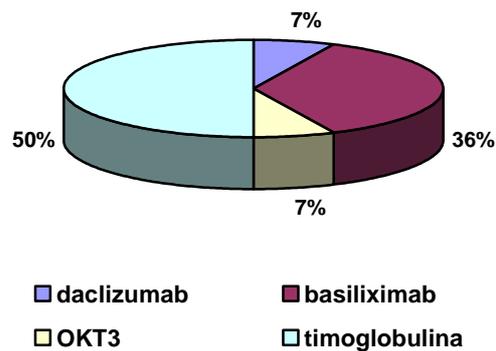
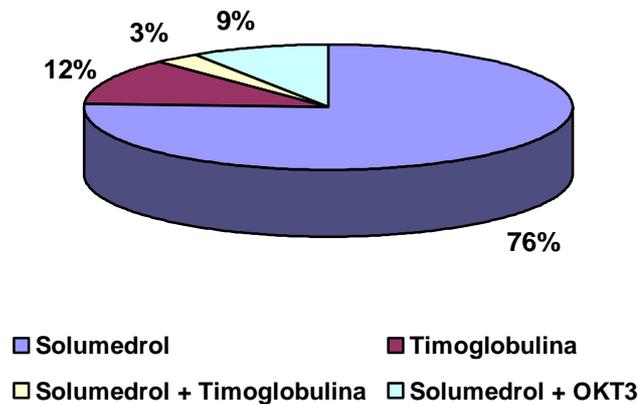
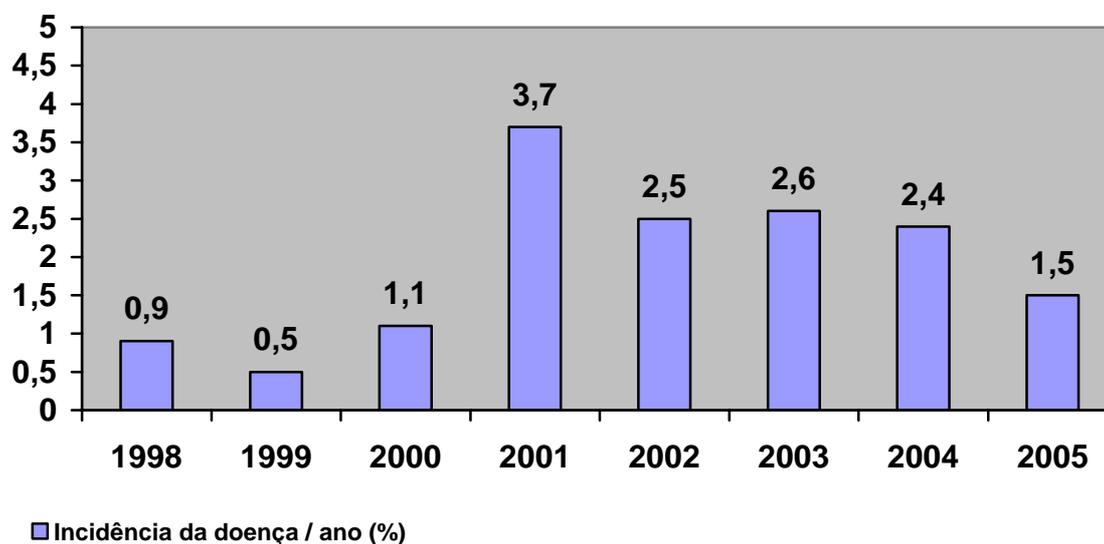


Figura 4: Tratamentos para rejeição utilizados nos pacientes com diagnóstico de doença do trato gastrointestinal por CMV



Para o cálculo da taxa de incidência de doença gastrointestinal no período do estudo (de 18 de agosto de 1998 a 31 de agosto de 2005) foram analisados 72 pacientes, pois dois pacientes, apesar de serem acompanhados no Hospital do Rim e Hipertensão, foram transplantados em outro serviço. Assim, a taxa de incidência total encontrada foi de 2,1%, sendo 1,3% em transplante de doador vivo e 4,3% em transplante de doador cadáver ($p = 0,001$). A Figura 5 mostra a taxa de incidência por ano no período do estudo. As taxas de 1998 a 2000 não apresentam diferença estatisticamente significativa entre si ($p = 0,8249$), assim como as taxas de 2001 a 2005 ($p = 0,2928$). Porém comparando-se os dois grupos (taxas de 1998 a 2000 e de 2001 a 2005), há diferença estatística entre eles ($p = 0,0013$).

Figura 5: Taxa de incidência por ano de doença gastrointestinal por CMV de 18 de agosto de 1998 a 31 de agosto de 2005

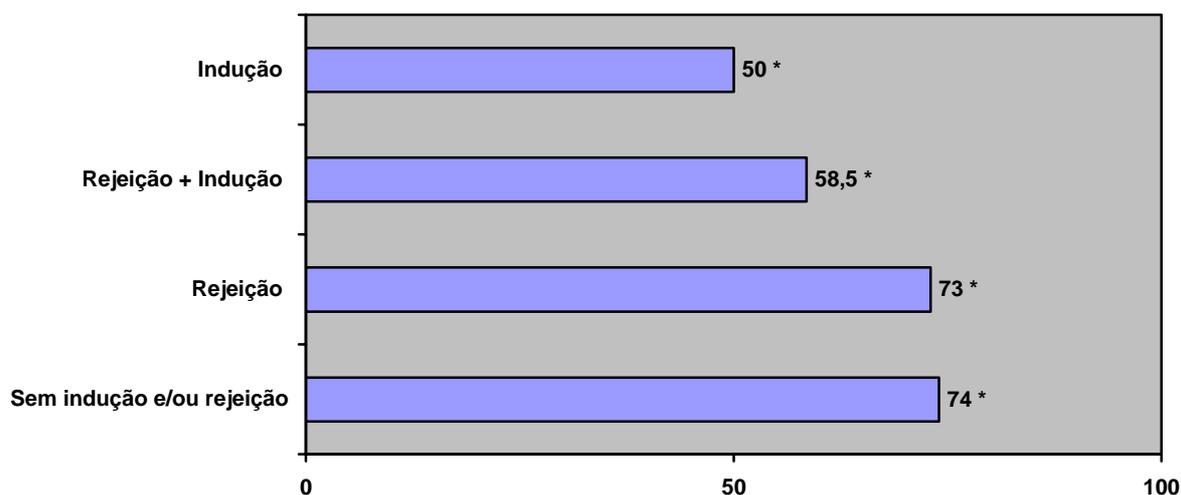


O período pós-transplante de ocorrência de doença do trato gastrointestinal por CMV foi variável, sendo o mais precoce de 25 dias e o mais tardio de 4,4 anos após o transplante (1619 dias), resultando em uma mediana de 66,5 dias, isto é, 2,2 meses.

Os pacientes que não receberam tratamento para rejeição e/ou indução desenvolveram doença em 74 dias (mediana) após o transplante. Os que receberam tratamento de indução, para rejeição e tanto para indução quanto para rejeição aguda, desenvolveram doença em mediana de 50 dias, 73 dias e 58,5 dias após o transplante, respectivamente (Figura 6). Os grupos acima não apresentaram diferenças estatisticamente significante entre si ($p=0,8563$).

Analisando o tempo entre o tratamento para rejeição e o diagnóstico de doença por CMV, houve uma variação de 7 a 925 dias (mediana de 47 dias).

Figura 6: Período pós-transplante de ocorrência de doença do trato gastrointestinal por CMV em mediana



■ Período pós-tx do diagnóstico em dias (mediana)

* $p=0,8563$

O período pós-transplante de ocorrência da doença também foi avaliado em pacientes que receberam ou não MMF (esquema imunossupressor inicial ou esquema em uso no momento do diagnóstico), em pacientes com doença primária e secundária e em receptores de rim de doador cadáver e vivo. Os resultados estão demonstrados na Figura 7, Figura 8 e Figura 9, respectivamente.

Após análise estatística destes dados, encontramos diferença significativa em relação ao tempo pós-transplante de ocorrência da doença somente entre os grupos de pacientes transplantados de doador vivo e cadáver ($p=0,0079$).

Figura 7: Período pós-transplante de ocorrência de doença do trato gastrointestinal por CMV em pacientes que receberam MMF (esquema imunossupressor inicial ou esquema em uso no momento do diagnóstico)

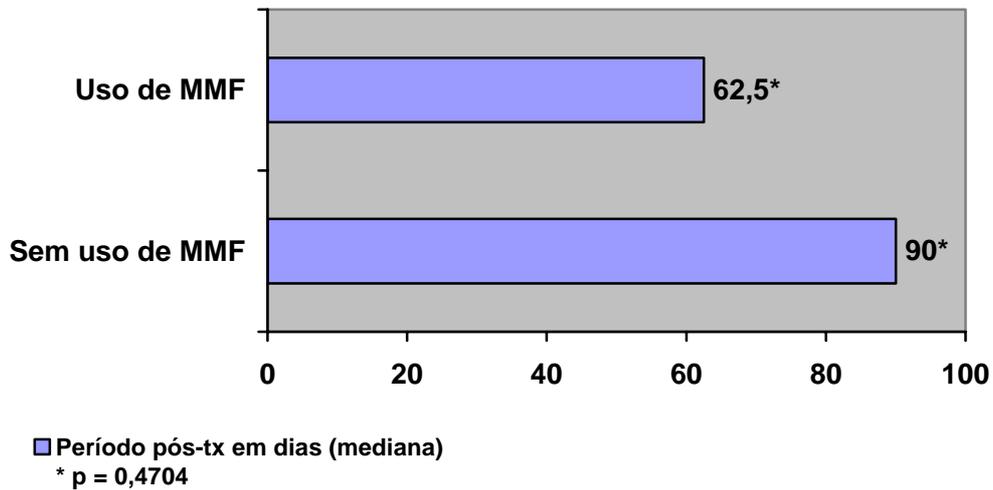


Figura 8: Período pós-transplante de ocorrência de doença do trato gastrointestinal por CMV primária e secundária

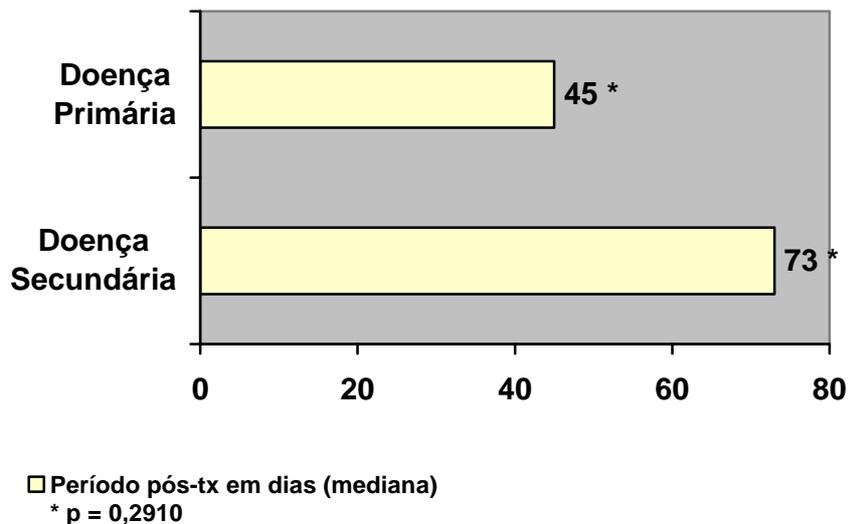
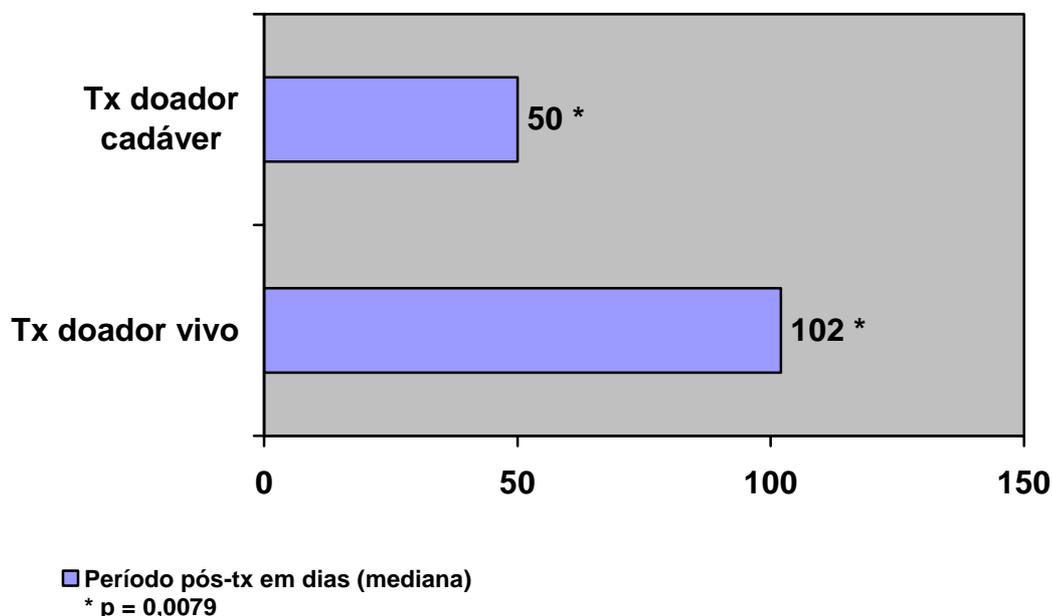


Figura 9: Período pós-transplante de ocorrência de doença do trato gastrointestinal por CMV em receptores de rim de doador vivo e cadáver



Dos 74 pacientes com diagnóstico de doença do trato gastrointestinal por CMV, 13 apresentaram comprometimento de mais de um local do trato digestivo, totalizando 86 sítios envolvidos. As regiões mais acometidas, em ordem decrescente de frequência, foram estômago (75,6%), esôfago (22,9%), duodeno (9,4%) e cólon (8,1%). Quarenta e quatro pacientes apresentaram doença gástrica (59,5%), sete doença esofágica (9,5%), seis doença colônica (8,1%) e três doença duodenal por CMV (4,1%). Em 17,5% dos casos (13 pacientes), houve comprometimento de dois ou mais locais: esôfago e estômago (oito pacientes), estômago e duodeno (dois pacientes), estômago e cavidade oral (um paciente), esôfago e duodeno (um paciente) e esôfago, estômago e duodeno (um paciente). Uma paciente apresentou lesão em canal anal. Dois pacientes apresentaram ulcerações em cavidade oral, porém em apenas um foram biopsiadas, confirmando o diagnóstico de CMV. Os sintomas mais relatados foram epigastralgia (72,9%), diarreia (39,1%), náuseas (21,6%) e vômitos (17,5%). Dor abdominal difusa foi referida por 14,8% dos pacientes. Disfagia, odinofagia, empachamento pós-prandial, pirose e dor retroesternal foram outros sintomas

encontrados. Vinte e três pacientes (31%) apresentaram febre. Manifestações sistêmicas associadas, tais como, adinamia, anorexia, mal-estar geral e emagrecimento foram relatadas por 43 pacientes (58,1% dos casos). Vinte e dois pacientes (29,7%) não apresentaram nenhum destes sintomas. Leucopenia (leucócitos $< 3.500/\text{mm}^3$) e plaquetopenia (plaquetas $< 150.000/\text{mm}^3$) foram as alterações laboratoriais mais comuns, sendo evidenciadas (associadas ou não) em 37 pacientes (50%) (Tabela 5).

Tabela 5: Frequência das manifestações sistêmicas apresentadas pelos pacientes com diagnóstico de doença do trato gastrointestinal por CMV

Manifestações clínicas	Número de pacientes
Sem febre e/ou sintomas gerais	22 (29,7%)
Febre	23 (31%)
Sintomas gerais (anorexia, adinamia, mal-estar geral, emagrecimento)	43 (58,1%)
Leucopenia	5 (6,8%)
Plaquetopenia	22 (29,7%)
Leucopenia e plaquetopenia	10 (13,5%)

Aumento da creatinina (duas vezes o valor basal) foi observado em seis pacientes. Destes, três apresentaram pielonefrite, um candidemia e outro trombose de artéria renal concomitante à doença gastrointestinal por CMV. Apenas um paciente não apresentava outras comorbidades relacionadas à alteração da função renal.

Os achados endoscópicos variaram de acordo com a região acometida e estão resumidos no Quadro 1.

Quadro 1: Achados endoscópicos de acordo com a região do trato gastrointestinal acometida nos pacientes com doença por CMV

Órgão / Região	Achados endoscópicos	Número
Esôfago	Enantema sem erosão e/ou ulceração	3 (17,65%)
	Enantema com erosão	11 (64,7%)
	Enantema com ulceração	3 (17,65%)
Estômago	Enantema sem erosão e/ou ulceração	9 (16,1%)
	Enantema com erosão	29 (51,8%)
	Enantema com erosão e ulceração	8 (14,3%)
	Enantema com ulceração e complicações	10 (17,8%)
Duodeno	Enantema sem erosão e/ou ulceração	-
	Enantema com erosão	6 (85,7%)
	Enantema com erosão e ulceração	1 (14,3%)
Cólon	Enantema sem erosão e/ou ulceração	2 (33,3%)
	Enantema com ulceração	3 (50%)
	Enantema com sangramento	1 (16,7%)
Canal anal	Lesão vegetante	1 (100%)

Candidíase esofágica, confirmada histologicamente, esteve presente em oito casos, não coincidindo com o sítio do diagnóstico de doença por CMV em nenhum deles.

Dos 74 casos estudados, três pacientes apresentaram diagnóstico de outras doenças no mesmo fragmento de mucosa biopsiado. Herpes e CMV esofágico foram evidenciados concomitantemente em um paciente, porém as alterações histológicas citopáticas descritas no exame anatomo-patológico eram compatíveis com doença por CMV. Uma paciente apresentou diagnóstico de linfoma e CMV gástrico e o outro paciente apresentou adenocarcinoma e CMV em cólon. Neste último caso, recidiva da doença por CMV foi evidenciada em outro sítio (esôfago) após o tratamento do primeiro episódio por 42 dias com Ganciclovir endovenoso em dose adequada.

O tempo para diagnóstico, definido como período entre o dia de início dos sintomas até o resultado da biópsia, variou de 1 a 67 dias (média de 13,2 dias e mediana de 9 dias).

Antigenemia para CMV foi solicitada em 97,3% dos casos (72 pacientes). Destes, 48 (66,7%) apresentavam antigenemia positiva, com variação de 1 a 1046 células positivas (mediana de 8,5 células positivas). Algumas características dos pacientes

com antigenemia positiva e negativa foram analisadas e estão especificadas no Quadro 2. Além disso, os achados endoscópicos de cada região do trato digestivo foram correlacionados com os resultados de antigenemia para CMV (Quadro 3).

Quadro 2: Características dos pacientes com doença do trato gastrointestinal por CMV com antigenemia positiva e negativa

	Pacientes com antigenemia positiva (total = 48)	Pacientes com antigenemia negativa (total = 24)	Valor de p
Doador vivo	24 (50%)	7 (29,2%)	0,092
Doador cadáver	24 (50%)	17 (70,8%)	
Doença primária	8 (16,7%)	1 (4,2%)	0,151
Doença secundária	38 (79,1%)	23 (95,8%)	
Não avaliável*	2 (4,2%)	-	
Uso de MMF	36 (75%)	13 (54,2%)	0,074
Sem uso de MMF	12 (25%)	11 (45,8%)	
Tratamento de indução	10 (20,8%)	3 (12,5%)	0,522
Sem tratamento de indução	38 (79,2%)	21 (87,5%)	
Tratamento anti-rejeição	25 (52,1%)	8 (33,3%)	0,132
Sem tratamento anti-rejeição	23 (47,9%)	16 (66,7%)	
Local da lesão			0,729
Estômago	28 (58,3%)	14 (58,3%)	
Esôfago	3 (6,2%)	4 (16,6%)	
Duodeno	2 (4,2%)	1 (4,2%)	
Cólon	3 (6,2%)	3 (12,5%)	
Esôfago + Estômago	7 (14,6%)	1 (4,2%)	
Estômago + Duodeno	1 (2,1%)	1 (4,2%)	
Esôfago + Duodeno	1 (2,1%)	0	
Estômago + Cavidade oral	1 (2,1%)	0	
Esôfago + Estômago + Duodeno	1 (2,1%)	0	
Canal Anal	1 (2,1%)	0	
Presença de manifestações sistêmicas¹	30 (62,5%)	7 (29,2%)	0,008
Ausência de manifestações sistêmicas²	18 (37,5%)	17 (70,8%)	

* Pacientes com sorologia para CMV pré-transplante não disponível

¹ Presença dos seguintes sinais e sintomas: febre e comprometimento do estado geral com ou sem alterações dos exames laboratoriais (leucopenia e/ou plaquetopenia).

² Ausência de qualquer sintomatologia clínica e/ou alteração de exames laboratoriais descritos acima.

Quadro 3: Correlação entre os achados endoscópicos da doença do trato gastrointestinal por CMV e os resultados de antígenoemia para CMV (positiva e negativa)

	Pacientes com antígenoemia positiva	Pacientes com antígenoemia negativa	Valor de p
<u>Esôfago</u>	12 (70,6%)	5 (29,4%)	1,000
Enantema sem erosão e/ou ulceração	3 (25%)	1 (20%)	
Enantema com erosão e/ou ulceração	9 (75%)	4 (80%)	
<u>Estômago</u>	38 (70,4%)	16 (29,6%)	0,411
Enantema sem erosão e/ou ulceração	7 (18,4%)	1 (6,2%)	
Enantema com erosão, ulceração e/ou complicações	31 (81,6%)	15 (93,8%)	
<u>Duodeno</u>	5 (71,4%)	2 (28,6%)	Não avaliável
Enantema sem erosão e/ou ulceração	-	-	
Enantema com erosão e/ou ulceração	5 (100%)	2 (100%)	
<u>Cólon</u>	3 (50%)	3 (50%)	1,000
Enantema sem erosão e/ou ulceração	1 (33,3%)	1 (33,3%)	
Enantema com erosão, ulceração e/ou complicações	2 (66,7%)	2 (66,7%)	

Setenta e dois pacientes receberam tratamento antiviral com Ganciclovir conforme padronização do serviço no momento do diagnóstico. O tempo de tratamento variou de 7 a 54 dias (média de 32,4 dias e mediana de 40 dias). Cinquenta e nove pacientes (82%) foram tratados por pelo menos 21 dias, sendo que, 32 deles receberam tratamento por 42 dias (21 dias com Ganciclovir endovenoso diário na dose de 10 mg/kg/dia, com ajuste para a função renal quando necessário e 21 dias com Ganciclovir endovenoso três vezes por semana ou diariamente por via oral). Os imunossupressores foram diminuídos em 77% dos casos (57 pacientes). Quatro pacientes necessitaram de suspensão do esquema de imunossupressão.

A melhora da sintomatologia clínica foi avaliada em 56 pacientes, sendo evidenciada após 2 a 19 dias do início do tratamento, ou seja, após 7,3 dias de tratamento, em média. Em 18 pacientes, a resposta ao tratamento não pôde ser determinada pela ocorrência de outras complicações pós-transplante concomitantes,

dificultando a análise dos dados, ou por falta de informações no prontuário em alguns casos. Dois pacientes não receberam tratamento específico, apresentando melhora espontânea dos sintomas após diminuição da imunossupressão. A normalização dos exames laboratoriais ocorreu após média de 13,4 dias de tratamento (mediana de 12 dias), com variação de 6 a 22 dias, porém foi analisada somente em 15 pacientes. O tempo de negatificação da antigenemia foi avaliado nos pacientes com antigenemia positiva e com resultado de antigenemia de controle disponível (30 pacientes), sendo em média de 16 dias após o início do tratamento e mediana de 15 dias (variação de 7 a 25 dias).

Para a análise adequada de recidiva da doença, foram incluídos os pacientes que apresentaram doença do trato gastrointestinal por CMV de 18 de agosto de 1998 até 28 de fevereiro de 2005. Dez pacientes foram excluídos. Dos 64 pacientes analisados, 6 não puderam ser avaliados por falta de informações ou óbito (relacionado ou não com a doença). Dos 58 pacientes avaliados, 12 apresentaram recidiva da doença, resultando em uma taxa de 20,7%. Destes, cinco pacientes apresentaram quadro compatível com síndrome clínica pelo CMV sem sintomas gastrointestinais, três apresentaram recidiva de doença colônica e dois recidiva de doença gástrica, ocorrendo doença esofágica concomitante em um deles. Os outros dois pacientes relataram sintomas gastrointestinais (náuseas e epigastralgia), porém o tratamento foi instituído sem a realização de EDA, não sendo confirmado o diagnóstico de doença do trato gastrointestinal. Todos os pacientes foram tratados adequadamente durante o primeiro episódio da doença por pelo menos 14 dias. Os quadros de recidiva foram diagnosticados de 18 a 129 dias (mediana de 47,5 dias) após o término do tratamento da doença do trato gastrointestinal. Uma paciente com recidiva de doença colônica necessitou de tratamento com Foscarnet por não apresentar resposta clínica e laboratorial ao Ganciclovir, porém a genotipagem viral não demonstrou resistência a este medicamento.

Algumas características dos pacientes com e sem recidiva da doença estão descritas no Quadro 4.

Quadro 4: Características dos pacientes com e sem recidiva da doença do trato gastrointestinal por CMV

	Pacientes com recidiva (total = 12)	Pacientes sem recidiva (total=46)	Valor de p
Doador Vivo	3 (25%)	19 (41,3%)	0,342
Doador cadáver	9 (75%)	27 (58,7%)	
Doença Primária	3 (25%)	5 (10,8%)	0,181
Doença Secundária	8 (66,7%)	40 (87%)	
Não avaliável *	1 (8,3%)	1 (2,2%)	
Tratamento de indução			0,681
Sim	3 (25%)	8 (17,4%)	
Não	9 (75%)	38 (82,6%)	
Tratamento anti-rejeição			0,117
Sim	8 (66,6%)	19 (41,3%)	
Não	4 (33,4%)	27 (58,7%)	
Uso de MMF			0,720
Sim	8 (66,6%)	34 (73,9%)	
Não	4 (33,4%)	12 (26,1%)	
Tempo de tratamento (média ± desvio-padrão)	31,2 ± 12,9 dias	30,2 ± 13,4 dias	0,928
Antigenemia para CMV			0,315
Positiva	10 (83,3%)	30 (65,2%)	
Negativa	2 (16,7%)	15 (32,6%)	
Não realizada		1 (2,2%)	0,027
Valor da antigenemia (mediana) dos casos positivos	27,5 células	4,5 células	
DM	0	3 (6,5%)	1,000
Transplante Duplo (rim/pâncreas)	0	2 (4,3%)	1,000

* Pacientes com sorologia para CMV pré-transplante não disponível

Observando-se as intercorrências pós-transplante ocorridas antes do diagnóstico da doença do trato gastrointestinal, nove pacientes apresentaram doença por CMV (síndrome associada ao CMV), necessitando de tratamento antiviral. Destes nove

pacientes, três apresentaram sintomas gastrointestinais não investigados endoscopicamente.

Complicações associadas à doença gastrointestinal por CMV, tais como hemorragia digestiva (alta e baixa) e perfuração intestinal estiveram presentes em 12 pacientes (16,2% dos casos). Onze pacientes apresentaram hemorragia digestiva (sete hemorragia digestiva alta, dois hemorragia digestiva baixa e dois hemorragia digestiva alta e baixa) e um paciente apresentou perfuração de íleo terminal e de divertículo de Meckel, sendo submetido à laparotomia com enterorrafia e ressecção do divertículo, evoluindo a óbito. Sete destes pacientes (58,3%) apresentaram repercussão clínica e hemodinâmica associada a estas complicações, necessitando de transfusão sangüínea. Dez pacientes apresentavam antigenemia positiva para CMV, variando de 2 a 586 células positivas (mediana de 21,5 células). Outras características dos pacientes com complicações da doença estão especificadas na Quadro 5.

Dentre os 74 pacientes estudados, um paciente evoluiu a óbito relacionado à doença gastrointestinal por CMV. Portanto, a taxa de mortalidade atribuída neste grupo de pacientes durante o período do estudo foi de 1,3%. Oito pacientes foram a óbito por outras causas. Destes, quatro apresentaram quadro de choque séptico secundário à infecção pulmonar, três apresentaram choque hipovolêmico após hemorragia digestiva atribuída a PTLD e um apresentou AVCH.

Quadro 5: Características dos pacientes com e sem complicações relacionadas à doença do trato gastrointestinal por CMV

	Pacientes sem complicações (total = 62)	Pacientes com complicações relacionadas à doença (total = 12)	Valor de p
Doador Vivo	27 (43,5%)	4 (33,3%)	0,692
Doador cadáver	35 (56,5%)	8 (66,7%)	
Doença Primária	9 (14,5%)	0	0,585
Doença Secundária	51 (82,3%)	12 (100%)	
Não avaliável	2 (3,2%)		
Uso de MMF	40 (64,5%)	10 (83,3%)	0,410
Sem MMF	22 (35,5%)	2 (16,7%)	
Tratamento de Indução			0,611
Sim	11 (17,8%)	3 (25%)	
Não	51 (82,2%)	9 (75%)	
Tratamento anti-rejeição			0,693
Sim	27 (43,5%)	6 (50%)	
Não	35 (56,5%)	6 (50%)	
Tempo para diagnóstico (mediana)	9 dias	11 dias	0,538
Resposta Clínica (mediana)	6 dias	9 dias	0,071
Antigenemia para CMV			0,087
Positiva	38 (61,3%)	10 (83,3%)	
Negativa	22 (35,5%)	2 (16,7%)	
Não avaliável *	2 (3,2%)	0	0,155
Valor da antigenemia (mediana) nos casos positivos	6 células	21,5 células	
Tempo de negatificação da antigenemia (mediana)	17 dias	13 dias	0,093
Recidiva			0,605
Sim	10 (16,1%)	3 (25%)	
Não	38 (61,3%)	8 (66,7%)	
Não avaliável	14 (22,6%)	1 (8,3%)	
Período pós-tx (mediana)	65,5 dias	96,5 dias	0,561

* Antigenemia para CMV não solicitada

DISCUSSÃO



5 DISCUSSÃO

A infecção por CMV é uma das principais e mais comuns complicações pós-transplante^{72,83}. Em transplantados renais, a doença gastrointestinal é a doença invasiva mais freqüente e pode estar relacionada a manifestações graves, diminuindo a sobrevida destes pacientes^{42,43,48}. Este trabalho avalia os aspectos clínicos e epidemiológicos da doença do trato gastrointestinal por CMV nos pacientes admitidos no Hospital do Rim e Hipertensão, no período de 18 de agosto de 1998 a 31 de agosto de 2005.

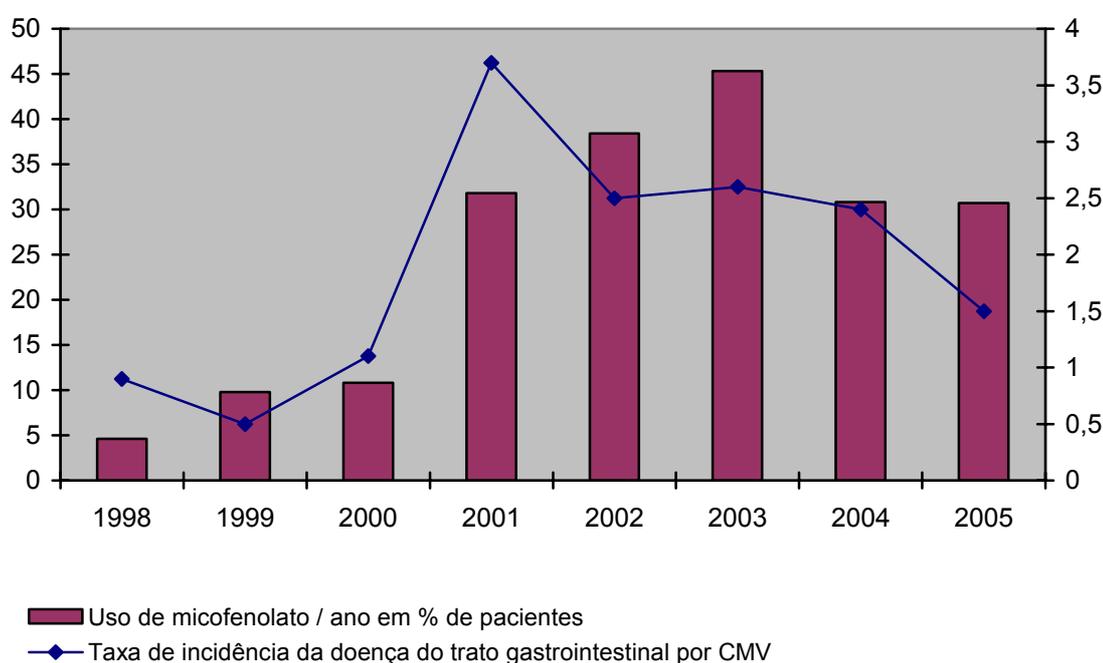
Como já citado anteriormente, CMV possui intensa proliferação no trato gastrointestinal, portanto a taxa de recuperação deste agente em tecido biopsiado é alta, superestimando, assim, a taxa de incidência da doença conforme os critérios diagnósticos definidos^{54,55,56,72}. Estudos que não correlacionam a sintomatologia clínica com os achados endoscópicos e histopatológicos mostram uma taxa de incidência elevada. Shrestha et al⁴¹, por exemplo, em estudo com pacientes transplantados renais, relataram uma taxa de incidência de doença do trato gastrointestinal por CMV de 12,9%. O objetivo principal dos autores, porém, foi estudar o impacto no prognóstico da doença após uso do Ganciclovir e avaliar a gravidade e ocorrência de recidiva da doença, não enfatizando os sintomas apresentados pelos pacientes incluídos no estudo. Bernabeu-Wittel et al⁸⁴, em estudo mais recente, também evidenciaram taxa de incidência elevada (20,5%), não correlacionando o quadro clínico com os achados endoscópicos. Os valores das taxas de incidência diminuem quando são utilizados critérios diagnósticos mais rigorosos para a definição da doença, isto é, correlacionando-se a sintomatologia clínica com os achados endoscópicos e alterações histopatológicas. Arabia et al³⁹ e Halme et al⁷², analisaram a incidência da doença do trato gastrointestinal por CMV em estudos com pacientes submetidos a transplante cardíaco e hepático, sendo de 8,0 e 7,7%, respectivamente. Péter et al⁵³ em estudo com pacientes transplantados de órgãos sólidos observaram 8,8% de incidência de doença do trato gastrointestinal. Hrebinko et al⁴² e Boschiroli et al⁴³ em estudos com pacientes transplantados renais, evidenciaram taxa de 6,2% e 2,9% respectivamente. Para uma melhor análise dos dados, comparamos estas taxas com a encontrada no presente estudo (2,1%) e ainda observamos uma baixa incidência da doença. Alguns fatores podem explicar este achado. Primeiramente, podemos afirmar que, no Hospital

do Rim e Hipertensão, endoscopia digestiva alta e colonoscopia não são exames rotineiramente realizados em todos os pacientes com sintomas gastrointestinais e antigenemia para CMV positiva, subestimando o número de casos da doença pela falta de investigação. Se observarmos, por exemplo, as intercorrências pós-transplante ocorridas antes do diagnóstico da doença do trato gastrointestinal por CMV nos pacientes estudados, nove receberam tratamento para doença por CMV. Destes nove pacientes, três apresentavam sintomas gastrointestinais não investigados endoscopicamente. Em seguida, podemos correlacionar estas discordâncias às diferenças das populações estudadas. Comparando a porcentagem de transplante com doador cadáver realizado em nosso serviço (30%) com outros centros americanos (50%)⁸⁵ durante o período estudado, observamos dados que podem justificar as diferenças entre as taxas de incidência da doença. Pacientes transplantados de doador cadáver necessitam do uso de imunossupressores mais potentes, sendo incluído, por exemplo, micofenolato ao esquema, contribuindo, assim, para o aumento do risco da doença neste grupo de pacientes. Provavelmente, por este mesmo motivo, a incidência da doença do trato gastrointestinal por CMV em nosso estudo foi maior nos pacientes receptores de doador cadáver (1,3% X 4,3%, $p=0,001$). Se analisarmos separadamente as taxas encontradas nestes dois grupos, é possível afirmar que a taxa de incidência nos pacientes transplantados de doador cadáver não difere muito dos dados da literatura.

Outro achado interessante é o aumento da incidência da doença, a partir do ano 2001. Isto pode ser atribuído à ocorrência de variações imunológicas decorrentes do uso de imunossupressores mais potentes nos últimos anos. Estudos demonstram que o uso de mofetil micofenolato está freqüentemente relacionado à ocorrência de sintomas gastrointestinais (diarréia, dor abdominal, vômitos) e ao aumento da incidência de doença por CMV, incluindo síndrome associada ao vírus e doença invasiva^{35,86,87,88}. Esta droga está envolvida no mecanismo de reativação do CMV através da indução de um processo inflamatório local na mucosa do trato gastrointestinal, permitindo a liberação de citocinas. Além disso, o mofetil micofenolato também interfere na divisão celular do trato gastrointestinal, bloqueia seletivamente a produção de nucleotídeos, interferindo na glicosilação das moléculas de adesão e leva a uma supressão da proliferação de linfócitos T e B e de células do músculo liso^{35,83,86,89}. Em vista disto, avaliamos o uso de micofenolato por ano nos pacientes transplantados no Hospital do Rim e Hipertensão no período do estudo e comparamos com as taxas de incidência da doença do trato gastrointestinal encontradas (Figura 10).

Observamos que a variação anual da taxa de incidência da doença coincide com o aumento do uso de micofenolato no período estudado, reforçando a hipótese levantada. Entretanto, o pico de incidência da doença mostrado no ano de 2001 não coincide com o pico de uso de micofenolato (2003).

Figura 10: Comparação entre o uso anual de micofenolato nos pacientes transplantados no Hospital do Rim e Hipertensão (total de 2177 pacientes) e a taxa de incidência de doença do trato gastrointestinal por CMV no período de 18 de agosto de 1998 a 31 de agosto de 2005

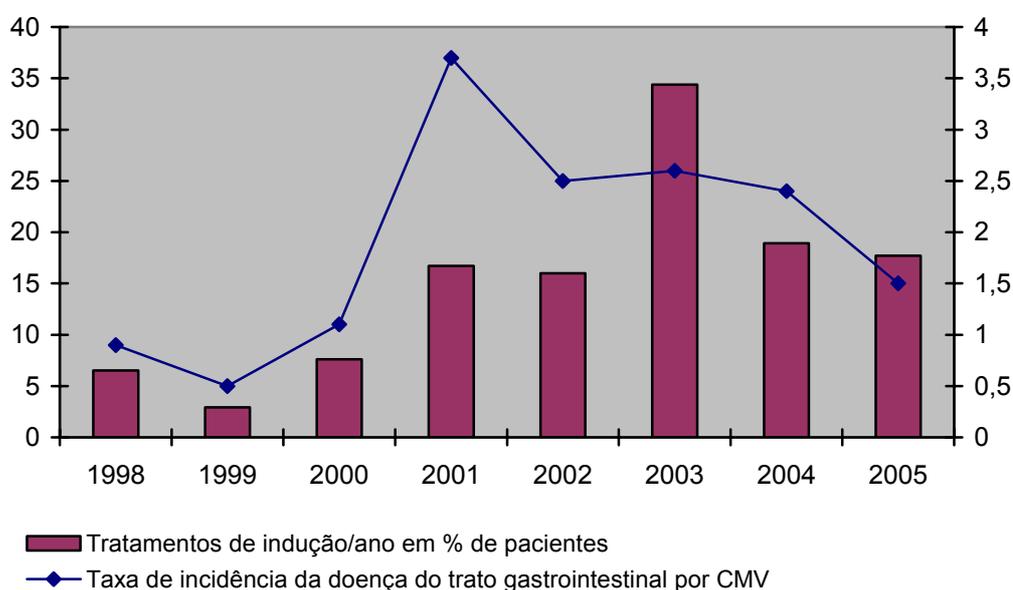


A análise estatística dos dados evidenciou que os anos de 1998, 1999 e 2000 não diferem entre si ($p=0,5121$) com relação ao consumo de micofenolato, assim como os anos de 2001, 2002, 2004 e 2005 ($p=0,1558$). O ano de 2003 difere estatisticamente dos demais ($p<0,001$) e os dois subgrupos (anos de 1998 a 2000 e anos de 2001, 2002, 2004 e 2005) diferem entre si ($p<0,001$).

Outros imunossupressores utilizados para o tratamento e a prevenção de rejeição também predis põem às infecções por CMV pelo bloqueio da resposta imune mediada por linfócitos T^{90,91,92}. Por isso, também comparamos as taxas de incidência da doença gastrointestinal por CMV e o uso anual destes medicamentos (Figura 11). Nota-se que a variação anual da taxa de incidência da doença coincide com o aumento do uso dos

imunossupressores no período estudado, porém o pico de maior incidência da doença mostrado no ano de 2001 não coincide com o pico do uso destes medicamentos (2003).

Figura 11: Comparação entre o uso anual de tratamentos de indução (timoglobulina, OKT3 e IL2R) nos pacientes transplantados no Hospital do Rim e Hipertensão (total de 2177 pacientes) e a taxa de incidência da doença do trato gastrointestinal por CMV no período de 18 de agosto de 1998 a 31 de agosto de 2005



A análise estatística dos dados evidenciou que os anos de 1998, 1999 e 2000 não diferem entre si ($p=0,3941$) com relação ao uso de tratamento de indução, assim como os anos de 2001, 2002, 2004 e 2005 ($p=0,7679$). O ano de 2003 difere estatisticamente dos demais ($p<0,001$) e os dois subgrupos (anos de 1998 a 2000 e anos de 2001 a 2005) diferem entre si ($p<0,001$).

Além das variações imunológicas apontadas acima podemos relacionar o aumento da incidência da doença a partir do ano de 2001 com a melhor organização e o crescimento do serviço de infectologia do Hospital, ocorrendo visitas diárias com assistência regular e elaboração de protocolos de condutas, aumentando, assim, a investigação da doença e, conseqüentemente, o número de casos diagnosticados.

Em transplantados renais, a ocorrência de infecção por CMV após 6 meses do transplante, isto é, em um período pós-transplante mais tardio, é raramente

documentada na literatura⁸³. Neste estudo, encontramos uma grande variação do período pós-transplante de ocorrência da doença (25 dias a 4,4 anos). Após o cálculo da média e mediana, obtivemos resultados mais compatíveis com os relatados na literatura²⁰. Sarkio et al⁴⁴ observaram que inclusões citomegálicas em células epiteliais e endoteliais do trato digestivo (estômago e duodeno) estavam presentes somente antes do primeiro ano após o transplante em pacientes sintomáticos. Já Boobes et al⁸³ descreveram dois casos de doença do trato gastrointestinal por CMV em pacientes transplantados renais que apresentaram doença tardia (após 1 ano de transplante). Nove pacientes incluídos em nosso estudo apresentaram doença do trato gastrointestinal por CMV após 1 ano do transplante. Se avaliarmos cada caso individualmente, observamos que quatro deles apresentaram intercorrências que podem explicar a ocorrência desta doença em um período pós-transplante mais tardio. Três pacientes necessitaram de mudança do esquema imunossupressor inicial para micofenolato ou tratamento anti-rejeição mais tardiamente, aumentando, assim, o risco de ocorrência da doença por CMV fora do período esperado. Uma paciente apresentou sintomas digestivos com antigenemia para CMV positiva antes do diagnóstico de doença gastrointestinal, sendo tratada com Ganciclovir sem investigação endoscópica. Se o diagnóstico da doença tivesse sido confirmado anteriormente, o período pós-transplante se enquadraria dentro do esperado. Esta grande diferença entre o primeiro e segundo episódio da doença pode ser atribuída ao grau de imunossupressão desta paciente, já que apresentou várias intercorrências infecciosas, necessitando de várias internações durante este período. Por outro lado, evidenciamos doença mais precoce em alguns grupos: pacientes com doença primária, pacientes que receberam tratamento de indução, pacientes que usaram micofenolato mofetil e nos receptores de transplante de doador cadáver. Após a análise estatística destes dados, encontramos diferença somente no período pós-transplante de ocorrência da doença entre os pacientes transplantados com doador vivo e cadáver, sendo mais precoce em 52 dias neste último grupo ($p=0,0079$). Como já citado anteriormente, o grau de imunodepressão em pacientes transplantados de doador cadáver é maior, portanto podem apresentar doença mais precocemente. Apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, talvez pelo número de pacientes, não podemos desprezar os números obtidos após avaliação das outras variáveis, como, por exemplo, a precocidade da doença no grupo de pacientes com sorologia negativa para CMV pré-transplante (diferença de 28 dias em comparação ao grupo de pacientes com sorologia positiva), nos pacientes que receberam tratamento de indução (diferença de 24 dias em

relação ao grupo que não fez uso desses medicamentos) e nos pacientes que usaram micofenolato (32 dias em relação aos pacientes que não fizeram uso deste imunossupressor). Alguns trabalhos mostram resultados semelhantes, como, por exemplo, Arábia et al³⁹ que relataram doença mais precoce em pacientes soronegativos que receberam enxerto de doadores soropositivos para CMV e Basic-Jukic et al⁹⁰ que demonstraram ocorrência de doença mais precoce em pacientes que receberam micofenolato quando comparados com pacientes que receberam azatioprina (média de 1,8 e 4 meses pós-transplante respectivamente). Estes achados podem ser atribuídos às alterações imunológicas que ocorrem nestes grupos de pacientes, modificando a história natural da doença por CMV.

Estudos sugerem que o cólon é o sítio mais freqüente da doença do trato gastrointestinal por CMV^{40,44}, porém neste trabalho, doença em cólon foi diagnosticada somente em 8,1% dos pacientes estudados. Em nossa opinião, este resultado pode estar subestimado, já que apenas 6 dos 29 pacientes que apresentaram diarreia (acompanhada ou não de dor abdominal) foram submetidos à investigação diagnóstica com colonoscopia. Sabemos que, na prática clínica, é difícil indicar colonoscopia para todos os pacientes com diarreia, já que este é um sintoma freqüentemente associado ao uso de imunossupressores, especialmente micofenolato mofetil, utilizado atualmente em muitos pacientes. Entretanto, muitos pacientes deste estudo, apresentaram sintomatologia persistente por tempo prolongado, sendo este, um dado relevante para a realização do exame endoscópico. Além de ser essencial para o diagnóstico de doença gastrointestinal por CMV, a realização do exame endoscópico é fundamental para o diagnóstico diferencial com outras doenças, tais como doença linfoproliferativa pós-transplante. Neste estudo, o estômago foi a região do trato digestivo mais acometida. Outros trabalhos relatam doença gástrica por CMV em menor porcentagem (30 a 50%)^{44,53}. O uso de outras medicações com maior freqüência em nosso serviço como, por exemplo, sulfametoxazol/trimetoprim para profilaxia, pode aumentar a incidência de doença gástrica por CMV pelo aumento da inflamação da mucosa local.

Estudos em transplantados renais (rim e rim-pâncreas) demonstram que complicações infecciosas são a principal causa de óbito nesta população, sendo infecção bacteriana a etiologia mais freqüente^{93,94}. Citomegalovírus geralmente não está diretamente relacionado ao óbito, sendo baixa a mortalidade por doença do trato gastrointestinal por esta etiologia⁹³. Isto pode estar relacionado ao desenvolvimento de métodos diagnósticos mais sensíveis nos últimos anos que permitem o diagnóstico e tratamento da doença mais precoce, diminuindo, assim, a mortalidade neste grupo de

pacientes. O presente estudo mostrou dados semelhantes (taxa de mortalidade relacionada à doença de 1,3%), ocorrendo um óbito por perfuração intestinal. Mais oito pacientes foram a óbito por outras causas, resultando em uma taxa de mortalidade em 30 dias após o diagnóstico da doença de 12,1%. Se considerarmos que quatro pacientes apresentaram choque séptico secundário à infecção pulmonar bacteriana, observamos uma taxa de mortalidade associada à doença de 6,7%. Este é um achado relevante, pois, indiretamente, a doença por CMV contribuiu para a diminuição da sobrevida destes pacientes. Além disso, sangramentos digestivos visualizados durante a realização do exame endoscópico foram observados em 17,8% dos casos de doença gástrica e 16,7% dos casos de doença do cólon. Outro achado importante é a ocorrência de repercussão clínica e hemodinâmica associada a estas complicações em 58,3% dos casos. Os dados de literatura mostram o contrário. Apesar da incidência exata de complicações gastrointestinais por doença por CMV permanecer incerta, alguns autores evidenciam taxas mais baixas que as encontradas em nosso estudo⁴⁹. Outros, entretanto, sugerem que as complicações ocorrem mais frequentemente em pacientes que usam micofenolato, talvez pela ocorrência de lesões em mucosa gastrointestinal concomitantes⁵². Isto poderia explicar o número maior de complicações evidenciadas neste estudo, já que o uso deste medicamento foi freqüente entre os pacientes estudados.

A resposta clínica ao tratamento antiviral antecedeu em 3 dias no grupo de pacientes sem complicações em relação àquele com complicações da doença (6 dias X 9 dias, $p=0,0714$). A demora da resolução da sintomatologia clínica nestes pacientes pode ser explicada pela ocorrência de lesões do trato gastrointestinal mais graves.

Apesar de não haver diferença estatística, evidenciamos maior porcentagem de pacientes com antigenemia positiva no grupo com complicações em comparação ao grupo sem complicações da doença (83,3% X 61,3%, $p=0,087$). Por isso, parece haver uma maior tendência de complicações no grupo de pacientes com antigenemia positiva para CMV. Porém, observamos presença de complicações secundárias à doença em dois pacientes com antigenemia negativa (16,7% dos casos com complicações). Em outros três casos estudados, o valor da antigenemia foi inferior a 4 células. Estes achados podem sugerir que a ocorrência de complicações da doença não depende necessariamente da viremia e sim da gravidade da lesão causada pelo CMV. Neste estudo, não analisamos sistematicamente os achados histopatológicos através da avaliação dos diferentes graus de alterações inflamatórias no exame histológico para a confirmação desta hipótese. Para isto, seria necessário estudo correlacionando as

alterações citopáticas virais, assim como, os locais de acometimento e o número de inclusões citomegálicas com os valores da antigenemia para CMV. Pérez-Valentin et al⁵² também relataram dois casos de doença gastrointestinal por CMV com hemorragia digestiva grave em pacientes transplantados renais com antigenemia para CMV negativa.

O tempo de negatificação da antigenemia não pôde ser adequadamente avaliado, pois, conforme padronização existente no serviço, antigenemia de controle geralmente é solicitada no final do tratamento para avaliação de sua suspensão.

A avaliação da resposta laboratorial também foi prejudicada pela ocorrência de efeitos adversos ao Ganciclovir, como, por exemplo, mielotoxicidade.

Alguns estudos relatam que uma porcentagem dos pacientes com doença do trato gastrointestinal por CMV pode apresentar antigenemia negativa, porém não há estudos que avaliam sistematicamente a sensibilidade deste método para o diagnóstico específico da doença em transplante renal. Halme et al⁷² em estudo com 15 pacientes submetidos a transplante hepático com diagnóstico de doença gastrointestinal por CMV demonstraram que 27% deles apresentavam antigenemia negativa. Boschioli et al⁴³, em estudo com transplantados renais com diagnóstico de infecção por CMV, observaram que a antigenemia resultou negativa em 29,4% dos casos de doença invasiva do trato gastrointestinal. Outro aspecto interessante verificado neste estudo foi que a maioria dos pacientes (3 dos 5) com antigenemia negativa, apresentavam PCR quantitativa positiva, porém com valores abaixo de 5.000 cópias /10⁶ leucócitos. Isto pode ser explicado pela ocorrência de replicação viral no órgão envolvido com baixa carga viral e conseqüentemente baixa viremia, sugerindo a ocorrência de doença localizada em órgão alvo. Alguns resultados encontrados em nosso estudo reforçam esta hipótese. Observamos, por exemplo, que a antigenemia para CMV foi negativa em 33,3% dos casos estudados e que seu valor nos pacientes que apresentaram positividade do exame, se avaliarmos a mediana, foi relativamente baixo (mediana de 8,5 células positivas). Outro achado compatível com indício de doença localizada é que alteração da creatinina basal foi evidenciada em apenas seis pacientes, sendo que somente um deles não apresentava outras comorbidades que justificassem esta alteração. Além disso, evidenciamos diferença quanto à presença de manifestações sistêmicas (febre e comprometimento do estado geral com ou sem alterações dos exames laboratoriais) entre os grupos com antigenemia negativa e positiva, sendo mais freqüente neste último. Boobes et al⁸³ relataram dois casos de doença do trato gastrointestinal por CMV em transplante renal sem ocorrência de febre e alterações de

exames laboratoriais (hemograma). Estes autores ressaltaram que estes pacientes apresentaram sintomas digestivos persistentes por tempo prolongado. Outros estudos também relatam doença grave sem ocorrência de manifestações sistêmicas⁹⁵. Apenas 30% dos pacientes com antigenemia negativa apresentaram alguma manifestação sistêmica e/ou alteração de exames laboratoriais. Isto pode ocorrer por reação a intenso processo inflamatório local secundário à doença por CMV.

Observamos também que uma porcentagem maior dos pacientes com antigenemia positiva usava micofenolato mofetil, confirmando ainda mais seu papel na doença do trato gastrointestinal por CMV, com piora da inflamação da mucosa local, aumentando a replicação e conseqüentemente a carga viral.

A taxa de recidiva encontrada em nosso estudo (20,7%), incluindo qualquer manifestação da doença por CMV, foi semelhante às descritas na literatura^{33,41,96}. Dunn et al³³ e Turgeon et al⁹⁶ evidenciaram taxas de 21,2% e 27% respectivamente. Se analisarmos somente os pacientes que apresentaram recidiva de doença do trato gastrointestinal, esta taxa é mais baixa (8,6%), porém se incluirmos os dois pacientes que relataram sintomas digestivos sem a realização de EDA podemos obter uma taxa mais elevada (12%). Na literatura, há poucos trabalhos que avaliam a recorrência da doença no trato gastrointestinal, considerando recidiva, assim como em nosso estudo, qualquer manifestação da doença por CMV. Shrestha et al⁴¹ evidenciaram recidiva da doença em quatro dos sete pacientes transplantados renais com doença do trato gastrointestinal por CMV, sendo que em um paciente não houve envolvimento do trato digestivo.

Alguns autores sugerem que o tempo de tratamento da doença do trato gastrointestinal por CMV deve ser mais prolongado para diminuir a taxa de recidiva⁴¹, porém não encontramos relação entre o tempo de tratamento e a ocorrência de recidiva da doença nos pacientes estudados. Estes mesmos autores sugerem que a doença recorrente com envolvimento do trato gastrointestinal pode apresentar manifestações clínicas mais graves. Neste trabalho, observamos doença recidivante grave com complicações (hemorragia digestiva baixa com repercussão clínica) somente em uma paciente com doença por CMV de cólon.

Alguns fatores de risco para recidiva da doença são citados na literatura, tais como, transplante de doador cadáver, doença primária, uso de tratamento anti-rejeição e número de células positivas na antigenemia antes do tratamento (≥ 10 células/50.000)^{57,97}. No presente estudo, também foi evidenciado predominância de recidiva da doença nestes grupos.

Dois pacientes com todos os critérios diagnósticos de doença do trato gastrointestinal por CMV não foram tratados com antiviral específico. O primeiro iniciou quadro de síndrome dispéptica e febre associada a alterações laboratoriais (hemograma com pancitopenia) após 32 dias do transplante. A antigenemia resultou positiva (5 células positivas) e a EDA mostrou esofagite erosiva e ulcerativa distal e pangastrite enantemática erosiva. Os achados histopatológicos de mucosa gástrica confirmaram o diagnóstico de doença invasiva por CMV. O paciente evoluiu com melhora clínica e laboratorial com uso de Omeprazol e diminuição da imunossupressão após 23 dias e 7 dias respectivamente. Após 6 meses, foi solicitada nova EDA, que mostrou esofagite erosiva e ulcerativa, pangastrite enantemática e erosiva de antro e bulboduodenite erosiva, sem evidências de lesões por CMV na biópsia. No segundo caso, o paciente apresentou quadro de epigastralgia persistente por aproximadamente 13 dias. A antigenemia resultou negativa e a EDA mostrou esofagite com ulcerações, sendo diagnosticado candidíase e citomegalovirose. A imunossupressão foi diminuída e o paciente evoluiu com melhora clínica espontânea após uso de medicamentos sintomáticos. Sete meses depois, apresentou quadro de abdome agudo e foi submetido à laparotomia com diagnóstico de diverticulite aguda supurativa, sendo realizada ressecção do sigmóide e colostomia. O anatomo-patológico da peça cirúrgica não evidenciou doença por CMV. Os dois pacientes eram soropositivos para CMV antes do transplante. Isto sugere que alguns pacientes com diagnóstico de doença localizada do trato gastrointestinal por CMV não necessitam de tratamento antiviral específico, porém esta é uma conduta difícil de ser avaliada, já que a doença representa importante causa de morbidade neste grupo de pacientes.

Apesar da metodologia não permitir e não ser este o objetivo deste estudo, os resultados obtidos podem sugerir possíveis fatores de risco para doença do trato gastrointestinal por CMV, tais como, transplante de doador cadáver, uso de MMF e tratamento de indução ou para rejeição. Para confirmação destes dados é necessário realização de estudo caso-controle com análise específica destas variáveis.

CONCLUSÕES



6 CONCLUSÕES

1. A incidência geral da doença do trato gastrointestinal por CMV foi mais baixa do que a relatada na literatura e está possivelmente relacionada ao uso de MMF e tratamento de indução. Em pacientes transplantados de doador cadáver a taxa de incidência foi mais elevada, sendo mais comparável com os dados da literatura.
2. A doença foi mais precoce em alguns grupos: pacientes com doença primária, pacientes que receberam tratamento de indução, pacientes que usaram micofenolato mofetil e, principalmente, nos receptores de transplante de doador cadáver.
3. O estômago foi a região do trato digestivo mais acometida, sendo enantema com erosão o achado endoscópico mais freqüente.
4. A ocorrência de complicações com repercussões clínicas foi elevada, reafirmando o papel da doença como importante causa de morbidade em pacientes transplantados.
5. Recidiva da doença foi um evento freqüente e esteve relacionada em análise univariada a: transplante de doador cadáver, doença primária, uso de tratamento anti-rejeição e valor da antigenemia antes do tratamento.
6. A antigenemia para CMV foi um método limitado para o diagnóstico de doença do trato gastrointestinal, já que uma porcentagem relevante dos pacientes apresentou exame negativo (33,3%). Portanto, o diagnóstico deve ser feito através da correlação entre os sinais e sintomas clínicos, achados endoscópicos e histopatológicos compatíveis com a doença.

ANEXO



7 ANEXO

FICHA CLÍNICA - TESE CMV

NOME: _____ RG:

DN: _____ IDADE: _____ SEXO: _____

TX RIM: ____/____/____

DOADOR VIVO () HLA I () HLAII () HLAIII ()

DOADOR CADÁVER () ÓBITO: _____ TIF: _____ Painei: _____

ETIOLOGIA IRC:

DIÁLISE PRÉVIA: PERITONEAL () TEMPO: _____

HEMODIÁLISE () TEMPO: _____

Transfusões sanguíneas: _____ (última: _____)

TX PRÉVIO: ____/____/____

CAUSA DA PERDA DO ENXERTO:

PERÍODO:

IMUNOSSUPRESSORES	DOSE	PERÍODO
PREDNISONA		
CICLOSPORINA		
FK		
AZATIOPRINA		
MMF		
RAPAMICINA		

SOROLOGIAS PRÉ-TX

SOROLOGIAS	DOADOR		RECEPTOR	
CMV	IgG	IgM	IgG	IgM
HBV	HBsAg		HBsAg	
	Anti-HBc		Anti-HBc	
	HBeAg		HBeAg	
	Anti-Hbe		Anti-Hbe	
	Anti-HBs		Anti-HBs	
HCV				
TOXOPLASMOSE	IgG	IgM	IgG	IgM
VDRL				
HIV				
CHAGAS				
OUTRAS				

TRATAMENTOS PARA REJEIÇÃO

DATA	TRATAMENTO

Antecedentes de doença GI:

ALTA: Sintomas:

Exames (Hmg e creatinina):

Medicamentos:

INTERCORRÊNCIAS PÓS-TX:

DATA DO INÍCIO DO QUADRO: _____ / _____ / _____

DATA DO DIAGNÓSTICO:

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:**Sintomas Gerais:**

() febre () mal-estar geral () anorexia () adinamia

Sintomas gastrointestinais:

() disfagia () odinofagia () náuseas e vômitos () dor abdominal
() diarreia _____

Exame Físico:

Geral: _____

Abdome: _____

EXAMES LABORATORIAIS

DATA							
Hb							
Ht							

ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA / COLONOSCOPIA

____/____/____	____/____/____	____/____/____

ANTIGENEMIA PARA CMV

DATA				
ANTIGENEMIA				

DATA				
ANTIGENEMIA				

DATA				
ANTIGENEMIA				

DATA				
ANTIGENEMIA				

BIÓPSIAS

DATA	MATERIAL	RESULTADO

EVOLUÇÃO CLÍNICA

Tratamento:

Droga: () Ganciclovir () Foscarnet () Ganciclovir + Foscarnet

Dose:

Período: Ganciclovir

Foscarnet

Ganciclovir + Foscarnet

Outros medicamentos:

Peso (início do Gan):

Outras medidas: diminuição da IS ?

Resposta Clínica e Laboratorial:

Melhora Clínica:

Sintomas Clínicos: Data: _____ / _____ / _____

Dias de tratamento _____

Exames Laboratoriais: Data: _____ / _____ / _____

Dias de tratamento _____

Antigenemia (negativação): Data da Evidência _____ / _____ / _____

Dias de tratamento: _____

Complicações:

Data: _____ / _____ / _____

() Sim _____

() Não

Alta: () Sim () Não

Óbito: () Sim _____

() Não

Recidiva:

Data:

Sintomas:

Evolução:

Exames:

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ribbert H. Uber protozoenartige in der nireeiness syphilischen neugeboren und in der parotis von kindren. Zentralb Allg Pathol 1904;15:945-948
2. Smith MG. Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic vírus from human salivary glands vírus (SGV) disease. Proc Soc Exp Biol 1956;92:424-430.
3. Weller TH, et. al. Serologic differentiation of virus responsible for cytomegalic inclusion disease. Virology 1960;12:130-132.
4. Weller TH. Cytomegaloviruse: the difficult year. J Infect Dis 1970;122:532-539.
5. Roizmann B, Desrosiers RC, Fleckenstein B, Lopez C, Minson AC, Studdert MJ. The family Herpesviridae: an update. The Herpesvirus Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Arch Virol 1992;123(3-4):425-49.
6. Roizman B. Herpesviridae. In Virology, Bernard N. Fields, David M. Knipe and Peter M. Howley eds, 3^a ed., Lippincott-Raven1996, Philadelphia, New York, p 2447-93.
7. Mocarski ES. Cytomegalovirus and their replication. In Virology, Bernard N. Fields, David M. Knipe and Peter M. Howley eds, 3^a ed., Lippincott-Raven1996, Philadelphia, New York, p 2447-93.
8. Chee MS, Bankier AT, Beck S, Bohni R, Brown CM, Cerny R, et al. Analysis of the protein-coding content of the sequence of human cytomegalovirus strain AD169. Curr Top Microbiol Immunol 1990; 154: 125-69.
9. Spaete RR, Gehrz RC, Landini MP. Human cytomegalovirus structural proteins. J Gen Virol 1994;75(Pt 12):3287-308.

10. Kohler CP, Kerry JA, Carter M, Muzithras VP, Jones TR, Stenberg RM. Use of recombinant virus to assess human cytomegalovirus early and late promoters in the context of the viral genome. *J Virol* 1994;68(10):6589-97.
11. Plachter B, Sinzger C, Jahn G. Cell types involved in replication and distribution of human cytomegalovirus. *Adv Virus Res* 1996;46:195-261.
12. Sanchez V, Greis KD, Sztul E, Britt WJ. Accumulation of virion tegument and envelope proteins in a stable cytoplasmic compartment during human cytomegalovirus replication: characterization of a potential site of virus assembly. *J Virol* 2000; 74(2): 975-86.
13. Sweet C. The pathogenicity of cytomegalovirus. *FEMS Microbiol Rev* 1999; 23(4): 457-82.
14. Balthesen M, Messerle M, Reddehase MJ. Lungs are a major organ site of cytomegalovirus latency and recurrence. *J Virol* 1993;67(9): 5360-6.
15. Reinke P, Prosch S, Kern F et al. Mechanisms of human cytomegalovirus (HCMV) (re)activation and its impact on organ transplant patients. *Transpl Infect Dis* 1999;1(3): 157-164.
16. Fietze E, Prosch S, Reinke P et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. The role of tumor necrosis factor. *Transplantation* 1994; 58:675-680.
17. Docke WD, Prosch S, Fietze E et al. Cytomegalovirus reactivation and tumour necrosis factor. *Lancet* 1994; 343:268-269.
18. Mendez, J.C., Dockrell, D.H., Espy, M.J., Smith, T.F., Wilson, J. A., Harmsen, W.S., Ilstrup, D. & Paya, C.V. Human betaherpesvirus interactions in solid organ transplant recipients. *J Infect Dis* 2001; 183: 179-184.

19. Humar, A ., Malkan, G., Moussa, G., Greig, P., Levy, G. & Mazulli, T. Human herpesvirus 6 is associated with cytomegalovirus reactivation in liver transplant recipients. *J Infect Dis* 2000; 181: 1450-1453.
20. Rubin RH. Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1990; 12 Suppl 7:S754-66.
21. Veronesi, R, Focaccia, R. *Tratado de Infectologia*. Ed. Atheneu-1997. Cap. 19 (245-248).
22. Ho M. *Cytomegalovirus: Biology and Infection*. 2nd ed. New York: Plenum 1991; 440.
23. Ho M, Suwansirikul S, Dowling JN, Youngblood LA, Armstrong JA. The transplanted kidney as a source of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 1975; 293: 1109-12.
24. Camargo LFA, Granato CFH, Tomiyama HT, Cobo EM, Azjen H, Pestana JOM. Infecção pelo citomegalovirus em pacientes submetidos a transplante renal: estudo de 20 casos. *J Bras Nefrol* 1996; 18(2): 130-136.
25. American Society of Nephrology. Cytomegalovirus. *Journal of the American Society of Nephrology* 2000; 11(10).
26. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *CID* 2000; 34:1094-7.
27. Chou S. Acquisition of donor strains of cytomegalovirus by renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 1986; 314:1418-23.
28. Grundy JE, Super M, Lui S, Sweny P, Griffiths PD. The source of cytomegalovirus infection in seropositive renal allografts recipients is frequently the donor kidney. *Transp Proc* 1987; 14(1):2126-8.

29. Rubin R. Infection in the organ transplant recipient. In: Clinical Approach to infection in the Compromised Host. Edited by RH Rubin and LS Young. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2002; 573-579.
30. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med 1998; 338:1741-1751.
31. Humar, A ., Kumar, D., Raboud, J., Caliendo, A .M., Moussa, G., Levy, G., Mazzulli, T. Interactions between cytomegalovirus, human herpesvirus-6 and recurrence of hepatitis C after liver transplantation. Am J Transplant 2002; 2 (5): 461-6.
32. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med 1998; 338: 1741-1751.
33. Dunn D. L. et al. Treatment of invasive cytomegalovirus disease in solid organ transplant patients with Ganciclovir. Transplantation 1991; 51 (1): 98-106.
34. US Renal Transplant Mycophenolato Mofetil Study Group. Am J Kidney Dis 1999; 34(2): 296-303.
35. Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Jacobs MG, Friedman G, Bonomini L, DeFranco P, Gelfand E, Mulgaonkar S. Prevalence of cytomegalovirus in the gastrointestinal tract of renal transplant recipients with persistent abdominal pain. Am J Kidney Dis 1999; 34(1): 65-8.
36. Smith SR, Butterly DW, Alexander BD, Greenberg A. Viral infections after renal transplantation. Am J Kidney Dis 2001; 37(4):659-676.
37. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5ª ed. Ed. Churchill Livingstone. Chapter 127. Pages: 1586-1599.
38. Patel R, Paya CV. Infection in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 1997; 10(1): 86-124.

39. Arabia FA, Rosado LJ, Huston CL, Sethi GK, Copeland JG 3rd. Incidence and recurrence of gastrointestinal cytomegalovirus infection in heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1993; 55(1): 8-11.
40. Komorowski RA, Cohen EB, Kauffman HM, Adams MB. Gastrintestinal complications in renal transplant recipients. *Am J Clin Pathol* 1986; 86(2): 161-7.
41. Shrestha BM, Parton D, Gray A, Shephard D, Griffith D, Westmoreland D, Griffin P, Lord R, Salaman JR, Moore RH. Cytomegalovirus involving gastrointestinal tract in renal transplant recipients. *Clin Transpl* 1996; 10(2): 170-5.
42. Hrebinko R, Jordan ML, Dummer DP, Hickey DP, Shapiro R, Vivas C, Starzl TE, Simmons RL, Hakala TR. Ganciclovir for invasive cytomegalovirus infection in renal allograft recipients. *Transpl Proceedings* 1991; 23(1): 1346-47.
43. Boschioli AM. Estudo comparativo entre as técnicas de reação em cadeia da polimerase quantitativa e antigenemia para citomegalovirus em pacientes submetidos a transplante renal. Tese de Mestrado apresentada à UNIFESP-EPM em 2003.
44. Sarkio S, Halme L, Arola J, Salmela K, Lautenschlager I. Gastroduodenal cytomegalovirus infection is common in kidney transplantation patients. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40(5): 508-14.
45. Mayoral JL, Loeffler CM, Fasola CG, Kramer MA, Orrom WJ, Matas AJ, Najarian JS, Dunn DL. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus disease in transplant patients based on gastrointestinal tract manifestations. *Arch Surg* 1991; 126(2): 202-6.
46. Franzin G, Musola R, Mencarelli R. Changes in the mucosa of the stomach and duodenum during immunosuppressive therapy after renal transplantation. *Histopathology* 1982; 6(4): 439-49.

47. Patra S, Samal SC, Chacko A, Mathan VI, Mathan MM. Cytomegalovirus infection of human gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14(10): 973-6.
48. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993; 119(9): 924-35.
49. De Bartolomeis C, Collini A, Barni R, Ruggieri G, Bernini M, Carmellini M. Cytomegalovirus infection with multiple colonic perforations in a renal transplant recipient. *Transplant Proc* 2005; 37(6): 2504-6.
50. Toogood GJ, Gillespie PH, Gujral S, Warren BF, Roake JA, Gray DW, Morris PJ. Cytomegalovirus infection and colonic perforation in renal transplant patients. *Transplant Int* 1996; 9(3): 248-51.
51. Abderrahim E, Bouhemed L, Raies L, Abdallah TB, Hedri H, Barbouch S, Maiz HB. Intestinal perforation following renal transplantation: report of 2 cases related to cytomegalovirus disease. *Transplant Proc* 2003; 35(7): 2706-7.
52. Perez-Valentin MA, Cofan F, Sole M, Llach J, Esforzado N, Campistol JM, Oppenheimer F. Atypical cytomegalovirus in renal transplantation: a new form of presentation. *Nefrologia* 2002; 22(4): 381-5.
53. Péter A, Telkes G, Varga M, Sarvary E, Kovalszky I. Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus infection of upper gastrointestinal tract in solid organ transplant recipients: Hungarian single-center experience. *Clin Transplant* 2004; 18 (5): 580-4.
54. Mugnani G, Bergami M, Lazzarotto T, Bedani PL. Intestinal infection by cytomegalovirus in kidney transplantation: diagnostic difficulty in the course of mycophenolate mofetil therapy. *G Ital Nefrol* 2002; 19(4): 483-4.
55. Franzin G, Novelli P, Fratton A. Histologic evidence of cytomegalovirus in the duodenal and gastric mucosa of patients with renal allograft. *Endoscopy* 1980; 12(3): 117-20.

56. Halme L, Hockerstedt K, Salmela K, Lautenschlager I. CMV infection detected in the upper gastrointestinal tract after liver transplantation. *Transplant Int* 1998; 11 Suppl 1: S242-4.
57. Humar A. et al. Cytomegalovirus disease recurrence after Ganciclovir treatment in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation* 1999; 67 (1): 94-7.
58. Arie P, van den Berg, et al. Prediction of recurrent cytomegalovirus disease after treatment with Ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 1993; 55 (4): 847 – 851.
59. Tanabe K, Tokumoto T, Ishikawa N, Koyama I, Takahashi K, Fuchinoue S, Kawai T, Koga S, Yagisawa T, Toma H, Ota K, Nakajima H. Comparative study of cytomegalovirus antigenemia assay, polymerase chain reaction, serology and the shell vial assay in the early diagnosis and monitoring of CMV infection after renal transplantation. *Transplantation* 1997; 64(12):17-21.
60. Aitken C, Barret-Muir W, Millar C, Templeton K, Thomas J, Sheridan F, Jeffries D, Taqoob M, Breuer J. Use of molecular assay on diagnosis and monitoring of cytomegalovirus disease following renal transplantation. *J Clin Microbiol* 1999; 37(9): 2804-07.
61. Kangro HO, Booth JC, Bakir TMF, Tryhorn Y, Sutherland S. Detection of IgM antibodies against cytomegalovirus: comparison of two radioimmunoassay, enzyme-linked immunoabsorbent assay and immunofluorescent antibody test. *J Med Virol* 1982; 10: 203-12.
62. Camargo LFA, Uip DE, Simpson AG, Caballero O, Stolf NAG, Vilas Boas LS, Pannuti CS. Comparison between antigenemia and a quantitative-competitive polymerase chain reaction for the diagnosis of cytomegalovirus infection after heart transplantation. *Transplantation* 2001; 71(3): 412-417.

ABSTRACT

Introduction: CMV disease is one of the most frequent complications following kidney transplantation. The gastrointestinal tract is the site most frequently affected, involving virtually any specific segment. Bleeding and/or intestinal perforation may occur, reducing both patient and graft survival. In Brazil, to our knowledge no study analyzing a large cohort of patients to study clinical and epidemiological aspects of CMV gastrointestinal disease has been yet published. Moreover, there are no studies that systematically evaluate the sensitivity of antigenemia in the diagnosis of CMV gastrointestinal disease. **Objectives:** To study the clinical and epidemiological aspects of CMV gastrointestinal disease in kidney transplant patients and to evaluate the sensitivity of antigenemia as a diagnostic method in this setting. **Patients and Methods:** We conducted a retrospective study comprising kidney transplant patients with symptoms related to the gastrointestinal tract and a endoscopy/colonoscopy with anatomic lesions (diffuse edema, erosions or ulcers) and a biopsy of the referred lesions with histopathological findings showing typical CMV inclusions in endothelial and epithelial cells. Patients transplanted between 18 August 1998 and 31 August 2005 were included. **Results:** the overall incidence of CMV disease was 2.1%, being 1.3% in patients with a living donor and 4.3% with a deceased donor ($p= 0.001$). The disease occurred a median of 66.5 days post-transplant. Patients with primary disease, receptors of a deceased donor and those using mycophelolate mofetil (MMF) were diagnosed earlier. The stomach was the most frequent site of disease followed by esophagus, duodenum and colons. In three patients, more than one site was involved (17.5%). Twenty three patients (31%) had fever and general symptoms were reported in 58.1% of the patients. Twenty two patients (29.7%) were asymptomatic. Leukopenia ($< 3500 /\text{mm}^3$) and thrombocytopenia ($< 150.000 \text{ mm}^3$) were the most common laboratorial findings, occurring associated or not in 37 patients (50%). Antigenemia was requested for 72 patients (97.3%) and was negative in 33.3%. Comparing patients with positive and negative antigenemia, there was a significant difference regarding asymptomatic patients, more frequently observed in the negative group. Of 58 patients with follow-up available, Disease recurrence was observed in 20.7%. In univariate analysis, a deceased donor, primary disease, anti-rejection therapy and a higher antigenemia value were significantly associated with disease recurrence. Clinical complications associated to CMV gastrointestinal disease, such as bleeding and

visceral perforation occurred in 16.2% of all patients. One patient died as a direct consequence of the disease leading to a 1.3% mortality rate. **Conclusions:** The present study emphasizes the role of CMV gastrointestinal disease in post-transplant morbidity in kidney transplant patients. Antigenemia was a limited tool for the diagnosis of the disease, with a high percentage of antigenemia negative patients. Thus, diagnosis should rely on combined clinical, endoscopic and histopathological information. Some risk factor for CMV gastrointestinal disease, such as mycophenolate mofetil , induction or anti-rejection therapy and the use of deceased donors are suggested, but should rely on information using a control group with multivariate analysis.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)