FABIANA CARVALHO VIEIRA DA COSTA

ANÁLISE DE FATORES DE RISCO PARA RECIDIVA DE DOENÇA POR CITOMEGALOVÍRUS EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL

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

São Paulo 2007

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

FABIANA CARVALHO VIEIRA DA COSTA

ANÁLISE DE FATORES DE RISCO PARA RECIDIVA DE DOENÇA POR CITOMEGALOVÍRUS EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL

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

Orientador: Prof. Dr. Luís Fernando A. Camargo

São Paulo 2007

da Costa, Fabiana Carvalho Vieira

Análise de fatores de risco para recidiva de doença por citomegalovírus em pacientes submetidos a transplante renal/ Fabiana Carvalho Vieira da Costa – São Paulo, 2007. xviii, 59 pp

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Infectologia.

Titulo em inglês: Evaluation of the risk factors for recurrent cytomegalovirus disease in kidney transplant patients

1.citomegalovírus 2. transplante renal 3.doença por CMV. 4.recidiva. 5. fatores de risco

DISCIPLINA DE INFECTOLOGIA

Chefe do Departamento:Prof. Dr. Sérgio Barssanti Wey Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Arnaldo Lopes Colombo

Dedicatória

"A Deus, meus pais Noemir e Sônia, às minhas irmãs Márcia e Carolina, ao meu querido irmão Leandro (in memoriam), ao meu esposo Deijangle e a todos aqueles que torceram por mim nesta jornada."

Apresentação

A escolha para o que você quer para sua vida não é uma tarefa fácil. Quando criança, já pensei em seguir várias profissões em minha vida, desde engenheira civil até freira. Quando pensei que já havia escolhido uma profissão certa que era engenharia civil recebi um conselho de minha mãe que me fez desistir desta escolha. Minha irmã mais velha havia tentado 3 vestibulares para Medicina e não havia passado. E vi na Medicina um desafio e ao mesmo tempo uma incerteza. Inicialmente pensei: "Vou tentar Medicina só uma vez, se não passar não tento nunca mais", foi quando passei no vestibular e tive que cumprir a promessa que havia feito. Iniciei na faculdade de Medicina Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM em 1994 e durante o curso fui descobrindo minha paixão pelo curso e hoje em dia não penso em ter outra profissão. Durante o período em que estive cursando Medicina pensei em fazer várias especialidades: já pensei em fazer Cardiologia, Nefrologia e até mesmo Cirurgia Geral. Cheguei até a acompanhar um médico cirurgião na época e entrei em várias cirurgias para aprender a técnica. No início era tudo novo, uma surpresa a cada dia, até quando comecei a ter lipotímias no momento na cirurgia e percebi que eu não dava mais para aquilo. Ao mesmo tempo fui monitora de Microbiologia e Imunologia durante 4 anos, quando tive meus primeiros contatos com as bactérias, fungos e vírus. No último semestre do 6º ano de Medicina uma amiga minha despertou em mim a paixão de querer ser uma especialista em Doenças Infecciosas e Parasitárias, e o meu alvo era entrar no Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Minha mãe disse que eu estava sonhando alto, que eu não tinha condições de entrar lá. Porém minha fé e persistência falaram mais alto. Realizei duas provas para residência médica: uma em São Paulo para o SUS e outra para Brasília (Clínica Médica), na época eu não tinha condições financeiras de realizar várias provas e tive que escolher. Não passei na prova para Brasília, porém fui classificada para São Paulo. Quando fui chamada para fazer a escolha de vagas já não havia mais nenhuma no Emílio Ribas. Coloquei meu nome na lista de espera e fui taxada de louca pelas minhas amigas. Meu objetivo era o Emílio Ribas inicialmente. Quando fui chamada novamente para escolha de vagas havia tido apenas uma desistência e eu era a quarta da lista de espera. A medida que os nomes eram chamados e ninguém respondia a minha esperança aumentava cada vez mais e a vaga ficou foi pra mim mesmo. Mudei para São Paulo sem conhecer ninguém, nem ter algum parente. Não sabia nome de rua nem de bairros e aos poucos fui conhecendo e decorando o nome das ruas. Foi muito especial ter realizado o primeiro e segundo ano de residência no Emílio Ribas, porém para o 3º ano de residência as vagas eram apenas 13, e nós éramos 19 residentes na época. Fui muito mal na prova, cheguei a classificar, porém não obtive vaga, foi quando resolvi fazer uma entrevista para o 3º ano de Especialização para DIPA na UNIFESP e para o Hospital das Clínicas. Passei nas duas avaliações e optei pela UNIFESP. Fiquei deslumbrada com o nível científico altíssimo e isso me incentivou a querer fazer mestrado. Inicialmente fiz probatório em CCIH e tive muitas saudades do contato com os pacientes. Vi que meu perfil não era esse e decidi mudar de opção. Conheci o Hospital do Rim e Hipertensão através de um colega que havia falado muito bem do curso e decidi estudar Infectologia em transplante renal, uma área que me apaixonei e espero um dia poder trabalhar com ela. Realizar esta tese de Mestrado com meu ilustre orientador foi uma grande alegria e satisfação e aprendizado que vou carregar para o resto da minha vida. Um sonho que parecia impossível para minha mãe pra mim virou mais do que realidade e aprendi que pra tudo na vida não basta apenas sonhar, tem que realizar.

"A fé sem ação é inútil, é coisa morta".

Fabiana

Agradecimentos

Inicialmente a Deus, principal razão de meu viver e sem o qual não estaria aqui.

Ao meu ilustre orientador, Prof Dr Luís Fernando Aranha Camargo, em quem encontrei apoio, incentivo, paciência, carisma e experiência fascinantes. Muito obrigado por me orientar em minha decisão acadêmica e por ter oferecido ajuda e apoio num dos momentos mais difíceis da minha vida quando tive meu pai numa mesa de cirurgia entre a vida e a morte e a perda de meu querido irmão Leandro 2 meses após.

Ao meu colega, Alexandre Rodrigues Marra, pela importante contribuição em minha tese, pelo bom humor, pelas risadas e principalmente pelo companheirismo que encontrei em você nesta jornada.

À Dra Paula, Dr. Hélio, Dr. Riberto, Dra Pollyane Gomes e a todos que contribuíram para o meu aprendizado no Hospital do Rim e Hipertensão.

À todos os funcionários do SAME do Hospital do Rim e Hipertensão e do ambulatório de Transplante Renal da rua Varpa, pela paciência em separar cada prontuário para que esta pesquisa fosse realizada.

À Sofia que já fez parte dos protocolos que acontecem no 11º andar do Hospital do Rim e Hipertensão, também pela contribuição que deu ao meu trabalho.

Aos meus amigos Carlos Gabriel Castañeda Barragan, Sílvia Castro Caruso Christ, Fernando Gatti, Solange Santana, Cecília, Claudinha, Marcelo, Vinícius e Moacir pelo apoio e incentivo mútuo.

A uma grande amiga de trabalho Érika Ferrari que muito me ajudou na realização da tese. Minha companheira de trabalho no ambulatório de DST/AIDS em Osasco, e que demonstrou ser uma pessoa muito generosa em dividir informações.

Às minhas amigas Vera e Maurícia pelo apoio que sempre me deram em casa, agüentando minha bagunça científica e pela amizade que sempre demonstraram.

Ao meu querido amigo Samuel Engmann, pelo apoio, amizade e companheirismo que tem demonstrado.

Ao colega Danilo Fernando Costa Duarte, minha dupla de trabalho na Comissão de Epidemiologia Hospitalar do Hospital Municipal Central de Osasco, pela compreensão e apoio dados na reta final de minha tese.

Ao ex-secretário da Pós Graduação da Disciplina de Infectologia André Ramos, pela ajuda e apoio. Ao atual secretário, Charlys, pela imensa ajuda e apoio na finalização da tese, sempre pronto a ajudar, a apoiar o aluno; você foi muito importante para a finalização da minha tese.

Aos meus pais Noemir e Sônia, minhas irmãs Márcia e Carolina, meu irmão Leandro (in memoriam) e ao meu esposo Deijangle pelo apoio, torcida e incentivo permanentes.

Às minhas amigas Sueli e Dayse, pelo suporte que me deram neste trabalho na correção do Português e Inglês e pela amizade e carinho que demonstram por mim.

Aos meus amigos cristãos pelas orações, consolo nos momentos de angústia, paciência e compreensão pelas minhas faltas nas aulas de música.

Aos meus colegas e professores do Emílio Ribas, que são tantos que seria injusto citar o nome somente de alguns. Vocês moram no meu coração.

Aos meus queridos pacientes do ambulatório da prefeitura de Osasco que sempre se preocupam com meu bem estar, percebem quando estou triste, ou cansada. Sei que no coração deles há uma torcida enorme pela minha felicidade e realizações.

A todos aqueles, que mesmo sem que eu saiba, torceram por essa realização de grande importância, a qual faço questão de lembrar a cada dia da minha vida e a cada gota de suor que saiu do meu corpo por todo esforço que fiz.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	V
APRESENTAÇÃO	vi
AGRADECIMENTOS	viii
LISTAS DE TABELAS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
RESUMO	xiv
ABSTRACT	xv
1. INTRODUÇÃO	
1.1. ETIOLOGIA	1
1.2 TRANSMISSÃO	2
1.3 PATOGÊNESE	2
1.4 EPIDEMIOLOGIA	3
1.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	4
1.6 FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO E DOENÇA POR CMV EM TRANSPLANTE.	5
1.7 TRATAMENTO ANTIVIRAL	8
1.8 RECIDIVA DE INFECÇÃO E DOENÇA POR CMV	11
2. JUSTIFICATIVA	12
3. OBJETIVOS	13
4. MATERIAIS E MÉTODOS	13
4.1 COLETA DE DADOS	13
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	14
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	15
4.4 DEFINIÇÃO DE CASO	15
4.5 OUTRAS DEFINIÇÕES	16
4.6 EXTRAÇÃO DE DADOS E OUTRAS DEFINIÇÕES	19
5. METODOLOGIA ESTATÍSTICA	26
6. RESULTADOS	27
7. DISCUSSÃO	37
8. CONCLUSÕES	47
9. ANEXO	50
10.BIBLIOGRAFIA	57

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Dados das causas de exclusão de 111 entre 356 pacientes inicialmente 28
	incluídos
Tabela 2.	Dados demográficos (idade e sexo), tipo de doador e classificação do HLA
	de 245 pacientes que apresentaram diagnóstico e receberam tratamento antiviral
	entre janeiro de 2001 a dezembro de 2004
Tabela 3.	Classificação da infecção por CMV em 245 pacientes que apresentaram
	diagnóstico e receberam tratamento antiviral entre janeiro de 2001 a dezembro
	de 2004
Tabela 4.	Distribuição anual dos 245 pacientes que apresentaram diagnóstico de receberan
	tratamento antiviral entre janeiro de 2001 a dezembro de 2004, percentual do
	número de casos por ano em 245 pacientes e taxa de incidência dos pacientes
	com diagnóstico e que receberam tratamento antiviral de todos os receptores de
	transplante renal com idade igual ou superior a 18 anos em cada ano 30
Tabela 5.	Imunossupressores utilizados no momento do diagnóstico de infecção ou doença
	por CMV em 245 transplantados renais
Tabela 6.	Percentual de pacientes que receberam terapia de indução de acordo com cada
	droga em uma população de 245 receptores de transplante renal que receberam
	terapia antiviral para infecção e/ou doença por CMV31
Tabela 7.	
	Classificação clínica de todos os episódios de infecção e doença por CMV em
	Classificação clínica de todos os episódios de infecção e doença por CMV em 245 receptores de transplante renal e principais sítios de infecção de doença
Tabela 8.	245 receptores de transplante renal e principais sítios de infecção de doença
Tabela 8.	245 receptores de transplante renal e principais sítios de infecção de doença invasiva por CMV
Tabela 8. Tabela 9.	245 receptores de transplante renal e principais sítios de infecção de doença invasiva por CMV
	245 receptores de transplante renal e principais sítios de infecção de doença invasiva por CMV

Tabela 11.	Dados de causas de óbito em 22 receptores de transplante renal no período de	è
	até 1 mês após suspensão da terapia antiviral para infecção e/ou doença por	
	CMV	34
Tabela 12.	Dados de análise univariada referentes a sexo, idade, tipo de doador,	
	Imunossupressores utilizados no momento do diagnóstico de CMV, terapia de	
	Indução, RA antes e após o diagnóstico de CMV no grupo CMV sintomático	
	Sem recidiva x CMV sintomático com recidiva sintomática	36
Fluxograma 1	3	35

Lista de abreviaturas e símbolos

AEC Aminoetilcarbazol

ATG Globulina anti-timócito

CMV Citomegalovírus

D+R- Doador positivo e receptor negativo

HCMV Citomegalovírus humano

HHV-6 Herpes vírus 6

HHV-7 Herpes vírus 7

HLA Antígeno leucocitário humano

HRH Hospital do Rim e Hipertensão

IL-1 Interleucina 1

IL-1β Interleucina 1 beta

IL-2 Interleucina 2

IL-6 Interleucina 6

CMV-Ig Imunoglobulina anti-CMV

MMF Micofenolato mofetil

OKT3 Anticorpo monoclonal anti-CD3

PCR Reação em cadeia de polimerase

RA Rejeição aguda do enxerto

TGO Transaminase oxalacética

TGP Transaminase pirúvica

TNF Fator de necrose tumoral

TNF- α Fator de necrose tumoral alfa

TX Transplante

RESUMO

Objetivo: Avaliar taxa e fatores de risco para recidiva de doença sintomática por CMV em receptores de transplante renal, avaliar as principais manifestações clínicas e complicações relacionadas à infecção por CMV e efeitos adversos do tratamento antiviral.

Métodos: Busca retrospectiva de receptores de transplante renal internados no Hospital do Rim e Hipertensão no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2004 que receberam tratamento antiviral para infecção e doença por CMV. Dados foram obtidos através de prontuários e dados da farmácia. Resultados: Dos 245 pacientes envolvidos no estudo, a taxa de recidiva total de infecção e doença por CMV foi 27,07%, sendo 14,7% doença por CMV. As principais manifestações clínicas apresentadas nesta população foram síndrome viral incompleta e doença invasiva por CMV, sendo o trato gastrointestinal o sítio mais envolvido. Dentre as complicações, perda do enxerto ocorreu em 10,6% dos casos, não necessariamente como causa diretamente atribuída ao CMV. Óbito ocorreu em 8,98% dos pacientes até 3 meses após suspensão do primeiro tratamento antiviral, sendo 2,45% dos óbitos associados ao CMV e 1,63% devido aos efeitos adversos do antiviral. Efeitos adversos do ganciclovir ocorreram em 63 (19,38%) tratamentos, dos quais leucopenia ocorreu em 56 (17,23%) e plaquetopenia em 25 (7,69%) tratamentos. Dentre os fatores de risco para recidiva de doença por CMV, doador falecido (análise multivariada - OR - 2,54 / IC 95% - 1,1-5,8 P = 0,026) e tratamento antirejeição após terapia adequada do primeiro episódio de infecção e/ou doença por CMV (análise multivariada - OR – 6,8 / IC 95% - 2,4-19,48; P< 0,001) se mostraram estatisticamente significantes. Conclusões: Recidiva de infecção e/ou doença por CMV é um evento bastante frequente nesta população de pacientes, sugerindo-se para os pacientes com rim de doador falecido e tratamento antirejeição após terapia adequada do primeiro episódio de infecção e/ou doença por CMV profilaxia secundária com antiviral ou terapia preemptiva através de vigilância rigorosa com antigenemia para CMV.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the rate and risk factors for recurrent symptomatic CMV disease in kidney transplant patients; to evaluate the main clinical manifestations and complications related to CMV infection, and adverse effects of the antiviral treatment.

Methods: Retrospective search for kidney transplantation receptors at the Kidney and Hypertension Hospital, in the period of January, 2001 through December, 2004, who received antiviral treatment for CMV infection and disease. Data were obtained by review of medical records and pharmacy reports.

Results: Out of the 245 patients involved in the study, the total recurrence rate of CMV infection and disease was 27.07%, being 14.7% CMV disease. The main clinical manifestations in this population were incomplete viral syndrome and invasive CMV disease, being the gastrointestinal tract the most common site involved. Among the complications, graft loss occurred in 10.6% of the cases, not necessarilly directy attributed to CMV. Death occurred in 8.98% of the patients up to 3 months after the interruption of the first antiviral treatment, being 2.45% of the deaths connected to CMV, and 1.63% due to antiviral adverse events. Adverse effects to ganciclovir occurred in 63 (19.38%) treatments, out of which leukopenia occurred in 56 (17.23%), and low platelet count in 25 (7.69%) treatments. Among the risk factors for CMV disease recurrence, deceased donor (multivariate analysis – OR– 2.54/IC 95%- 1.1 - 5.8; P=0.026), and antirejection treatment after adequate therapy of the first episode of CMV infection and/or disease (multivariate analysis - OR – 6.8/IC 95% - 2.4 - 19.48; P<0.001) were statistically significant.

Conclusion: Recurrent CMV infection and/or disease is a very frequent event in this population of patients and it is suggested that, for patients with deceased donor's kidney and antirejection treatment after adequate therapy of the first episode of CMV infection and/or disease, they receive secondary prophylaxis with anti-virus or preemptive therapy through strict surveillance with CMV antigenenia.

1. INTRODUÇÃO

1.1 ETIOLOGIA

O citomegalovirus (CMV),ou herpesvírus humano tipo-5, é um vírus pertencente à família *Herpesviridae* e, juntamente com o HHV-6 e HHV-7, pertencente à subfamília ß-*herpesviridae* 1, 2. É o maior vírus dentre os herpesvírus que infecta o ser humano. Seu genoma é composto de uma dupla cadeia linear de DNA, com 230 milhões de Daltons,que já foi completamente seqüenciado e codifica 230 proteínas. As principais proteínas codificadas pelos diferentes genes são: proteínas do capsídeo, proteínas do envelope e proteínas da matriz ou tegumento. As principais proteínas do tegumento são a pp150 e a pp65, ambas muito imunogênicas, sendo aproximadamente 95% da matriz constituída pelo antígeno pp65.

Assim como outros membros da família *Herpesviridae*, o CMV tem capacidade de permanecer latente, integrado ao cromossomo da célula hospedeira, após uma infecção aguda. O genoma do CMV contém um gene que codifica uma DNA-polimerase e genes responsáveis pela própria replicação do DNA. A DNA-polimerase é um importante alvo para as drogas antivirais. O HCMV exibe uma variedade genética extensa de genes que codificam proteínas com funções diversas, incluindo glicoproteínas do envelope estrutural, proteínas regulatórias e proteínas que contribuem para evasão imune. Uma das proteínas mais importantes inibe a apresentação das moléculas de HLA-1 na superfície. Desta maneira não se forma o complexo das glicoproteínas do CMV com a molécula HLA-1, evitando desencadear o reconhecimento e destruição da célula pelo linfócito CD8. O genoma permanece na célula e,

consequentemente, o sistema imune não consegue destruir a célula infectada com o vírus 2.

1.2 TRANSMISSÃO

O CMV é transmitido principalmente através do órgão doado e, menos comumente, através de hemoderivados. Há três padrões de transmissão em transplantados de órgãos sólidos: 1) infecção primária: quando um indivíduo soronegativo recebe um órgão com células infectadas com o vírus latente; 2) Infecção secundária ou reativação: quando ocorre reativação de vírus latente endógeno do receptor; 3) Superinfecção ou reinfecção: quando o receptor soropositivo adquire o vírus latente em células de um doador soropositivo, mas tem reativação do vírus endógeno (com origem no receptor) 1.

1.3 PATOGÊNESE

Na maioria das vezes, CMV doença em imunocomprometidos é atribuída à disseminação viral para múltiplos órgãos. Em todas populações, o risco de doença correlaciona-se fortemente com uma alta carga viral do CMV.

A reativação do CMV a partir do estado de latência é o primeiro grande passo na patogênese da infecção pelo CMV. O genoma do CMV codifica as chamadas proteínas "imediatamente precoces" e "precoces" e as de aparecimento tardio, as proteínas "tardias". O início da replicação viral depende das "proteínas precoces".

Alguns mediadores estão implicados no processo de reativação, incluindo-se o fator de necrose tumoral (TNF), catecolaminas e prostaglandinas pró-inflamatórias. TNF é o mediador chave implicado neste processo, que se combina com o receptor de TNF presente em células do vírus latente, resultando na ativação da proteína-kinase C e NFkB. Estes ativam os genes que desencadeiam a replicação

inicial. Este seria o motivo de reativação do vírus latente em situações como sepse, insuficiência hepática aguda, administração de globulinas anti-timócitos (ATG), OKT-3 e outras substâncias pró-inflamatórias 2,3.

1.4 EPIDEMIOLOGIA

A maioria dos indivíduos adultos apresenta evidências sorológicas de infecção prévia pelo citomegalovírus (CMV), mas a grande parte destes episódios não são clinicamente detectados devido sua natureza benigna 4. A prevalência da infecção, que aumenta com a idade, é elevada nos países em desenvolvimento e entre regiões de baixo nível econômico de nações desenvolvidas 5. Aproximadamente 60% de adultos dos países desenvolvidos e 100% de adultos dos países em desenvolvimento têm sido infectados pelo citomegalovirus humano (HCMV). No Brasil a soroprevalência é alta, variando de 87,5% a 100% em estudos utilizando imunofluorescência indireta ou reação imunoenzimática 2. Em boa parte dos casos a infecção primária não é clinicamente diagnosticada.

Infecção primária por citomegalovírus pode estar associada a significante morbidade e mortalidade em certos grupos de indivíduos com sistema imune imaturo como os fetos; aqueles com imunodeficiência conseqüente a uma doença, como os pacientes com aids; e nos pacientes com imunossupressão induzida por medicamentos como os receptores de transplante e pacientes com câncer submetidos à terapia 4.

O CMV pode estar presente em fluidos tais como saliva, leite, secreção cervical e vaginal, urina, fezes e sangue. A disseminação de CMV requer contato íntimo porque o vírus apresenta característica de ser lábil. Transmissão ocorre por contato direto pessoa-a-pessoa, mas transmissão indireta é possível por fômites contaminados como, por exemplo, um brinquedo 5. CMV doença em um receptor de transplante pode

ser resultante de infecção primária por CMV (transmitida pelo enxerto ou, mais raramente, através de transfusão sanguínea pós-transplante) ou de reativação viral em um paciente com infecção latente adquirida antes do transplante 6. Transplantes entre doadores que são soropositivos para CMV e receptores que são soronegativos (D+/R-) apresentam uma elevada incidência (60-80%) de infecção subseqüente por CMV. Em transplantes D+/R-, o tempo médio de detecção de CMV por testes sorológicos (infecção primária) é, em média, 5 semanas pós-transplante, e ~ 60% dos pacientes que desenvolvem infecção primária por CMV apresentam, ainda, evidência de CMV doença 7.

Historicamente, a taxa de mortalidade de doença invasiva por CMV não tratada representa em torno de 65% dos casos. A avaliação de terapêutica efetiva tem reduzido, de maneira significativa, este percentual entre receptores de transplante renal, mas a elevada morbidade e o alto custo do transplante associado ao CMV persiste 8.

1.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em receptores de transplante de órgãos sólidos, CMV pode exercer efeitos diretos e indiretos no hospedeiro 9. Embora infecção por CMV possa apenas resultar em soroconversão assintomática com multiplicação viral, em alguns indivíduos o vírus pode promover disseminação para órgão alvo resultando em pneumonia, esofagite, hemorragia gastrointestinal, hepatite, retinite, encefalite, falência de múltiplos órgãos, e óbito, manifestações estas que caracterizam efeitos diretos do CMV 10, 11. Efeitos indiretos incluem redução na sobrevida do paciente e do enxerto, associação com outras infecções oportunistas, rejeição aguda ou até mesmo perda do enxerto 11, 12, 13, elevando, desta forma, o custo do transplante.

Uma outra forma de manifestação clínica do CMV que podemos citar, ainda, é a síndrome viral associada ao CMV. Esta consiste na presença de febre maior do que 38.3°C por no mínimo 2 dias e/ou leucopenia (<4000/µl) e/ou trombocitopenia (<100G/l) 14, sem outra causa aparente, com evidência laboratorial de infecção por CMV 15. Alguns autores consideram que os critérios para o diagnóstico da síndrome viral associada ao CMV são a presença de febre (temperatura >38,0°C) por pelo menos dois dias em um período de 4 dias, neutropenia ou trombocitopenia, associados a critérios de infecção ativa 9.

Em relação às manifestações de CMV invasivo em órgãos e tecidos, os sítios mais freqüentes em receptores de transplante renal são o trato gastrointestinal, fígado e pulmão 16. O CMV gastrointestinal é o de maior incidência nesta população e pode acometer qualquer segmento do tubo digestivo, incluindo cavidade oral, esôfago, estômago e intestinos delgado e cólon. Os achados clínicos incluem disfagia, odinofagia, náuseas, vômitos, desconforto epigástrico pós-alimentar, dor abdominal, diarréia, hemorragia digestiva e perfuração intestinal. Os achados endoscópicos são inespecíficos, podendo demonstrar enantema, erosões difusas ou úlceras localizadas. A biópsia é fundamental para o diagnóstico definitivo 1, 2.

1.6 FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO E DOENÇA POR CMV EM TRANSPLANTE

Diversos fatores de risco para infecção por CMV têm sido descritos em transplante renal. O estado de receptor soronegativo e o doador soropositivo previamente ao transplante, terapia de indução, principalmente com o uso de anticorpo anti-timócito, tratamento anti-rejeição e transplante com doador falecido, representam fatores de risco para o desenvolvimento de doença por CMV 17. Considerações

importantes sobre estes fatores serão descritas a seguir:

Doador soropositivo e receptor soronegativo para CMV: Transplante entre doador soropositivo e receptor soronegativo (D+/R-) para CMV é considerado o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de CMV doença, tendo em vista sua elevada incidência que, por vezes, pode chegar a 50-75% 8, 11, 18. Infecção secundária ocorrendo em hospedeiro soropositivo para CMV frequentemente se manifesta como uma infecção assintomática devido à memória imunológica que pode ser rapidamente mobilizada, limitando a extensão da replicação viral. Em contraste, infecção primária ocorrendo em indivíduos soronegativos para CMV que não apresentam imunidade pré-existente, pode estar associado a grave morbidade (e ainda mortalidade), devido a extensa replicação viral que pode ocorrer antes que uma resposta imune seja montada. Modificação da imunidade pelo uso de anticorpo antilinfócito ou outros agentes que influenciam na resposta imune celular, aumenta o risco de CMV doença. Em alguns centros de transplante, uso de profilaxia antiviral nesta população de pacientes (D+/R-) na tentativa de se reduzir complicações resultantes da doença por CMV, já é consenso geral, embora existam estudos sugerindo que a profilaxia antiviral apenas retarde o aparecimento da manifestação clínica por CMV. Uma outra forma de abordagem para estes pacientes seria a terapia preemptiva, ou seja, realização de uma monitorização do CMV através de testes de detecção rápida tais como antigenemia ou PCR (reação em cadeia de polimerase) e, somente após positivação do teste seria instituído terapia antiviral específica 19.

<u>Terapia com anticorpo anti-timócito:</u> Em meados de 1980, globulina antitimócito foi introduzida como um imunossupressor adjuvante a ciclosporina em pacientes com demora no funcionamento do enxerto no período precoce pós-transplante. Subseqüentemente, seu uso tornou-se disseminado, sendo suas principais indicações clínicas o tratamento de rejeição aguda, rejeição resistente a esteróides e como terapia de indução. Com o aumento da administração de globulina anti-timócito, muitos dos efeitos adversos potenciais tornaram-se aparentes, especialmente infecção viral. Estudo de coorte realizado por Siu e col envolvendo 148 receptores de transplante renal doador cadáver, dos quais 114 foram incluídos na análise, no período entre 1983 a 1998, encontrou um OR para infecção por CMV de 2.72 (95% CI: 1,19-6,2, P<0.02) e 10.9 para o grupo de CMV doença (95% CI:2,19-54, P<0.001) para os pacientes que receberam anti-corpo anti-timócito. Outros estudos ainda reportam uma incidência variada de 43% a 92% de pacientes com infecção por CMV em associação ao uso de globulina anti-timócito 20.

Terapia de indução e tratamento anti-rejeição: um fator exógeno crítico que influencia na reativação do CMV após transplante é o tipo e intensidade da terapia de imunossupressão. O nível de imunossupressão em um determinado paciente é determinado pela dose, duração, e seqüência temporal nos quais medicações imunossupressoras são administradas, que conseqüentemente influenciam o curso de infecção por CMV pós-transplante. Maioria dos agentes anti-rejeição utilizados em transplante de órgão sólido deprime o sistema imune celular. Micofenolato mofetil (MMF) seletivamente suprime a proliferação de linfócitos T e B. seu uso tem reduzido dramaticamente a incidência de rejeição do enxerto, porém, aumento de CMV invasivo tem sido notado nos pacientes que fazem uso desta medicação, especialmente em doses elevadas.

O uso de outros componentes como globulina anti-timócito (Timoglobulina) ou anti-linfócito e anticorpo monoclonal (OKT3), seja como terapia de indução ou como tratamento anti-rejeição, aumenta a taxa de infecção sintomática por CMV, especialmente em indivíduos soropositivos para CMV. O risco é máximo quando terapia anti-linfócito é utilizada para tratamento de rejeição do órgão, com CMV doença sendo diagnosticada três a quatro vezes mais do que em pacientes que não receberam terapia anti-linfócito.

Ainda, novos agentes imunossupressores são desenvolvidos e introduzidos como parte do arsenal de tratamento para receptores de transplante, podendo a incidência, gravidade, e taxas de recidiva por CMV serem modificadas. Isto implicará em vigilância viral, profilaxia ou terapia preemptiva 19.

1.7 TRATAMENTO ANTIVIRAL

Os princípios do manejo da infecção e doença pelo citomegalovírus no hospedeiro imunossuprimido consistem em (1) prevenir que manifestações graves de doença por CMV se desenvolvam; (2) definir estratégias para a monitorização dos pacientes em relação à presença de viremia (ou presença do vírus na urina ou saliva); (3) aumentar a vigilância caso os pacientes desenvolvam uma condição favorável para aumentar o risco de doença por CMV e (4) instituir tratamento precoce ou preemptivo. Apesar de alguns estudos terem demonstrado resultados favoráveis em relação à profilaxia para CMV, existe uma grande preocupação de alguns autores com o fato de que a profilaxia pode expor os pacientes a efeitos adversos desnecessários, além de contribuir com o aparecimento de resistência do citomegalovírus, e aumento do custo na doença tardia 7 . Vigilância pós-transplante para detectar e tratar infecção por CMV pode, entretanto, ser uma estratégia mais atrativa. Podem ser sugeridas duas

estratégias de supervisão no período pós-transplante: uma "estratégia de doença estabelecida" e uma "estratégia preemptiva" 21. A "estratégia de doença estabelecida" consiste na introdução do tratamento em pacientes que apresentarem sinais e sintomas compatíveis com a infecção associados à detecção de CMV no órgão afetado, enquanto que a "estratégia de tratamento preemptivo" é iniciada logo após os testes de detecção da infecção por CMV tornarem-se positivos antes do início de características clínicas da doença . O tratamento preemptivo requer maior vigilância e frequente monitorização do antígeno ou DNA do CMV, seguido de terapia antiviral específica em altas doses para aqueles pacientes cujos sinais de infecção pelo CMV são detectados. Criticas a "estratégia de doença estabelecida" inclui o fato de que os pacientes podem apresentar um risco maior de desenvolver formas graves de doença por CMV, caso não haja detecção precoce do diagnóstico e introdução imediata de terapia adequada. Esta pode ser uma implicação a longo prazo, desde que a infecção esteja associada com um risco aumentado de rejeição do enxerto, sendo este um forte fator de risco para subsequente nefropatia do enxerto 7.

Ganciclovir é o tratamento de escolha para infecção e doença por CMV 22, e consiste na primeira droga antiviral a ser eficaz no tratamento da doença por citomegalovírus em humanos 23. É considerado padrão ouro para tratamento após transplante de órgãos 24 e deve ser administrado por via intravenosa devido à boa disponibilidade que a droga apresenta por este acesso 22, 23, 25. O ganciclovir é um análogo de nucleosídeo da guanosina, um homólogo do aciclovir, que inibe a atividade de todos os herpesvírus. In vivo, ganciclovir é convertido a ganciclovir trifosfato, que inibe a DNA polimerase viral, incluindo a do vírus herpes simples e CMV, por competitivamente inibir a incorporação da deoxiguanosina trifosfato ao interior do DNA

viral alongado. Após a liberação de pirofosfato, ganciclovir monofosfato é incorporado no fim de uma cadeia de DNA viral, diminuindo a replicação. Ao contrário do aciclovir, ganciclovir não finaliza absolutamente a cadeia, e curtos fragmentos subgenômicos de DNA do CMV continuam sendo sintetizados. Todos os efeitos antivirais da droga são devidos à habilidade de inibir a síntese de DNA do CMV e, portanto, a replicação do vírus por diminuição do alongamento do DNA viral 25.

A dose preconizada do Ganciclovir intravenoso, para tratamento de infecção por CMV, corresponde a 5mg/kg a cada 12hs 23, 25. Alguns autores sugerem que a duração do tratamento deveria ser de 2-3 semanas ou até que o CMV-DNA não seja detectado nos leucócitos 23.

Mielotoxicidade constitui o principal efeito adverso do ganciclovir, podendo se manifestar como granulocitopenia e/ou trombocitopenia. Em um estudo envolvendo pacientes com retinite por CMV tratados com ganciclovir intravenoso seguido de três meses de terapia de manutenção, aproximadamente 40% teve granulocitopenia (contagem de neutrófilos <1000 por milímetro cúbico) e 15% teve trombocitopenia (contagem de plaquetas, <50.000 por milímetro cúbico). A granulocitopenia e trombocitopenia desapareceu após descontinuação do ganciclovir, exceto em um paciente que teve neutropenia irreversível e sepse por pseudomonas. Anemia pode ser desenvolvida com tratamento prolongado. Outros efeitos adversos descritos em literatura compreendem azoospermia associada ao ganciclovir em animais, elevação da creatinina, febre e toxicidade neuropsíquica 23.

Resistência ao Ganciclovir tem sido reportada em até 7% dos transplantes de órgãos sólidos e podem ser tratados com agentes de segunda linha como o foscarnet e cidofovir. Ambos estes agentes estão associados a significante

nefrotoxicidade e efeitos adversos. Não existem evidências que suportam o uso de aciclovir, valaciclovir e CMV-lg em receptores de transplante renal. Falha na resposta a terapia pode ser devido a tratamento inadequado, resistência ao ganciclovir ou superinfecção 22.

1.8 RECIDIVA DE INFECÇÃO E DOENÇA POR CITOMEGALOVÍRUS

Embora tratamento primário de CMV sintomático em receptores de transplante de órgão sólido seja eficaz em >90% dos casos, recidiva de doença, particularmente nos pacientes com infecção primária, permanece como um problema importante 26. Semelhante a outros membros do grupo herpesvírus, CMV está associado à infecção latente persistente. Há relatos em literatura de que tratamento de doença por CMV com drogas antivirais, mesmo que eficazes, apenas controla a manifestação aguda, mas não erradica infecção por CMV 30. Infecção por CMV frequentemente recorre após sucesso no tratamento do episódio inicial. Trabalho realizado por Turgeon e col. demonstrou que dentre os pacientes que apresentaram recidiva pelo CMV, 60% tiveram como manifestação clínica infecção assintomática por CMV. Taxas de recidiva de CMV doença de 6% a 59% tem sido reportadas em receptores de transplante de órgão sólido; entre os preditores de recidiva de doença estão infecção primária por CMV, CMV doença em múltiplos órgãos, transplante com doador falecido, antigenemia elevada no episódio inicial de infecção por CMV, indivíduos idosos e terapia anti-rejeição. Em um estudo, mais de 60% dos pacientes com CMV primário (D+R-) tratados com um curso de 2-3 semanas de ganciclovir IV recidivaram com doença sintomática, contra aproximadamente 20% dos pacientes que eram soropositivos para CMV previamente ao transplante. A maioria dos casos de

recidiva de CMV doença ocorre dentro de 3 meses após tratamento do primeiro episódio da infecção 27. Estudo realizado por Sawyer e col. envolvendo 619 receptores de transplante renal e rim-pâncreas apresentou taxa de doença invasiva por CMV de 18,4% (114 pacientes). Destes 114 pacientes com diagnóstico inicial de CMV invasivo, 28 (24,6%) pacientes desenvolveram recidiva com doença invasiva por CMV. Doador falecido e terapia anti-rejeição foram associados a uma alta incidência de recidiva de doença por CMV. A sobrevida do paciente em 3 anos foi menor em pacientes com um ou mais episódios de doença invasiva pelo CMV comparado a pacientes com infecção assintomática ou sem evidência de infecção por CMV. Em três anos a sobrevida do enxerto foi de 81% em pacientes sem infecção por CMV, 78% em pacientes com infecção assintomática, 63% em pacientes com um episódio de CMV doença e 49% em pacientes com recidiva de doença invasiva por CMV; entretanto, a diferença entre pacientes com um episódio de doença por CMV e pacientes com recidiva de doença invasiva por CMV não foi estatisticamente significante. Idade > 50 anos, tratamento antirejeição e transplante D+/R- foram identificados como fatores de risco para o desenvolvimento de CMV invasivo neste estudo 28.

2. JUSTIFICATIVA:

Existem poucos estudos em literatura sobre fatores de risco relacionados à recidiva pelo CMV, sendo este trabalho inédito em nosso meio. A realização deste estudo teria como importância esclarecer ou sugerir quais são os fatores de risco para recidiva e, a partir deste conhecimento, tentar traçar ou sugerir uma estratégia mais segura e eficaz para prevenir complicações resultantes deste evento que podem causar danos tanto ao enxerto quanto ao receptor de transplante.

3. OBJETIVOS:

Objetivo primário:

 Avaliar taxa e fatores de risco para recidiva de doença sintomática por CMV em receptores de transplante renal.

Objetivo secundário:

- Avaliar a frequência de tratamento antiviral para CMV administrado numa população de transplantados renais;
- 2) Avaliar as principais manifestações clínicas apresentadas por esta população de pacientes;
- 3) Avaliar as complicações relacionadas ou associadas ao CMV;
- 4) Descrever os efeitos adversos relacionados ao tratamento antiviral.

4. MATERIAIS E MÉTODOS:

Este trabalho consiste em estudo de coorte retrospectivo envolvendo pacientes que receberam tratamento antiviral para infecção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) internados no Hospital do Rim e Hipertensão (HRH), entre janeiro de 2001 a dezembro de 2004.

4.1 COLETA DE DADOS:

Os dados foram coletados através de uma busca de casos de pacientes que receberam tratamento antiviral para infecção e/ou doença por CMV através de fichas arquivadas na CCIH do Hospital do Rim e Hipertensão (HRH) entre janeiro de 2001 a dezembro de 2004 e de um Banco de dados da Farmácia do HRH contendo número de atendimento de todos os pacientes que receberam tratamento com Ganciclovir intravenoso de dezembro de 2002 à dezembro de 2004. A CCIH do HRH é um serviço responsável pelo

acompanhamento de todos os casos de pacientes que apresentaram alguma patologia de etiologia infecciosa e este acompanhamento é realizado através de visitas médicas diárias executadas por uma equipe especializada em Infectologia no Transplante Renal. Estes profissionais prestam assistência aos pacientes e relatam, através de uma ficha padrão arquivada na CCIH, dados referentes à internação dos casos. Devido a esta assistência que se faz presente no HRH acredita-se que praticamente todos os casos de pacientes com doença por CMV tenham sido avaliados por este serviço. Através dos números de atendimento obtidos do Banco de dados da Farmácia do HRH chegou-se aos nomes e registros de parte dos casos envolvidos no estudo que somados aos nomes que já haviam sido detectados nas fichas da CCIH do HRH totalizavam todos os casos. Em seguida houve uma busca de prontuários dos casos no SAME do ambulatório de atendimento aos pacientes transplantados renais, SAME do HRH, arquivo de pacientes que participaram de protocolos de imunossupressores (11º andar do HRH) e arquivos de pacientes atendidos via convênio ou particular que estiveram internados no HRH no período referente ao estudo. Os dados foram colocados em uma ficha de Tratamento para Infecção por CMV (em anexo) construída pelo executor do estudo e seus dados digitados em Banco de Dados tipo SPSS.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Foram incluídos no estudo pacientes que receberam tratamento para infecção e/ou doença por citomegalovírus internados no HRH entre janeiro de 2001 e dezembro de 2004 que receberam terapia antiviral específica. Outros critérios de

inclusão são definidos a seguir:

- Idade igual ou superior a dezoito anos;
- Pacientes que tenham recebido tratamento antiviral por no mínimo 7
 dias;
- Receptores de transplante renal;
- Pacientes cujo prontuário tivesse dados completos para a análise de estudo.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos todos os casos de pacientes com os seguintes critérios abaixo:

- Idade inferior a 18 anos;
- Sem diagnóstico comprovado mesmo que tenham recebido tratamento empírico;
- Pacientes que receberam um período inferior a sete dias de tratamento;
- Pacientes com dados incompletos que prejudiquem a análise do estudo;
- Pacientes que tenham recebido profilaxia para CMV sem evidência de diagnóstico da infecção.

4.4 DEFINIÇÃO DE CASO

Definição de caso: os casos de infecção e/ou doença por CMV foram definidos da seguinte forma:

Infecção ativa por CMV: consiste em todo e qualquer caso que tenha evidência de infecção ativa por CMV através de métodos diagnósticos tais como: Antigenemia, Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), cultura viral, Soroconversão e identificação em tecido independente de sintomas.

Doença por CMV: consiste em todo e qualquer caso com evidência de

infecção por CMV associado a sinais e/ou sintomas relacionados ao vírus. A doença por CMV pode ser classificada em síndrome viral completa associada ao CMV, síndrome viral incompleta associada ao CMV e doença invasiva pelo CMV.

4.5 OUTRAS DEFINIÇÕES

Síndrome viral completa associada ao CMV: definido como evidência de infecção ativa pelo CMV associado à febre em pelo menos dois episódios em um período de quatro dias acompanhado de leucopenia e/ou plaquetopenia não explicativas por outra causa e sem evidência de comprometimento de órgão alvo ou sistema. Foi considerado como febre a temperatura axilar ≥ 37,8°C. Leucopenia foi definido como contagem de leucócitos menor que 3500 leucócitos/mm3 e plaquetopenia como contagem de plaquetas menor que 150.000/ml.

Doença invasiva pelo CMV: definido como pacientes com evidência de infecção ativa pelo CMV associada a invasão tecidual de órgão ou sistema independente da presença ou não de viremia. O diagnóstico pode ser evidenciado por biópsia ou através da evidência de viremia associado à manifestação clínica sugestiva de invasão de órgão ou tecido sem outro agente etiológico.

Síndrome viral incompleta associada ao CMV: definido como os casos que não se encaixam como síndrome viral completa, infecção assintomática ou doença invasiva pelo CMV. Caracteriza-se pela evidência de infecção viral ativa por CMV associado à febre, podendo estar

presente algum dos seguintes sinais ou sintomas: leucopenia isolada na ausência de febre, plaquetopenia isolada na ausência de febre, mialgia, astenia e disfunção do enxerto sem outras causas identificadas.

Infecção primária por CMV: foi definido como presença de infecção ativa ou doença pelo CMV em receptor com sorologia negativa pré-transplante para CMV.

Infecção secundária por CMV: foi definido como presença de infecção ativa ou doença pelo CMV em receptor com sorologia positiva pré-transplante para CMV.

Recidiva de infecção por CMV: foi considerada recidiva de infecção por CMV uma nova evidência da infecção após diagnóstico prévio e tratamento adequado com resolução do quadro clínico e/ou negativação da antigenemia.

Recidiva de CMV doença: foi considerada recidiva de CMV doença uma nova evidência de CMV sintomático (síndrome viral completa associado ao

CMV, síndrome viral incompleta associado ao CMV ou CMV invasivo) após diagnóstico prévio e tratamento adequado com resolução do quadro clínico e/ou negativação da antigenemia para CMV.

Resistência do CMV ao tratamento antiviral: definido como ausência de resposta eficaz ao tratamento com antiviral apesar de dose adequada e tempo adequado de tratamento administrado, havendo persistência de viremia ou de sinais e/ou sintomas relacionados à infecção pelo CMV.

Tratamento preemptivo: definido como tratamento de infecção assintomática ativa por CMV após positivação de testes diagnósticos tais

como Antigenemia ou PCR (reação em cadeia de polimerase) para CMV.

Efeitos adversos relacionados ao antiviral utilizado para tratar infecção e/ou doença por CMV

Consiste em toxicidades hematológica, renal, neuropsíquica ou febre associada ao uso do antiviral sem outra causa aparente que justifique seu aparecimento. No presente estudo observamos apenas as toxicidades hematológica, renal e neuropsíquica.

Toxicidade hematológica associada ao antiviral: refere-se a alterações envolvendo componentes do sangue como leucócitos e plaquetas resultando em leucopenia e plaquetopenia respectivamente. Leucopenia define-se como contagem absoluta de glóbulos brancos abaixo do limite mínimo da normalidade que pode variar de um laboratório a outro. O laboratório do HRH apresenta como valores de referência para normalidade o número total de glóbulos brancos entre 3500-10.000 leucócitos/mm3. Leucopenia associada ao antiviral neste estudo foi considerado como número total de leucócitos inferior a 3500 leucócitos/mm3, em no mínimo duas aferições, nos pacientes que apresentaram número de leucócitos ≤ 3500 leucócitos/mm3 no momento do diagnóstico de CMV, e nos casos em que o número de leucócitos era inferior a 3500 leucócitos/mm3 no momento do diagnóstico foi considerado uma diminuição de 20% do último valor antes da introdução do antiviral comprovado por no mínimo duas aferições.

Plaquetopenia foi definido como contagem total de plaquetas abaixo do limite mínimo considerado como normal. No laboratório do HRH os valores de

referência considerados como dentro de limite da normalidade variam de 150.000-450.000 plaquetas/mm3.Plaquetopenia associada ao antiviral, neste estudo, foi considerado como contagem de plaquetas inferior a 150.000/mm3, em no mínimo duas aferições; nos pacientes com número total de plaquetas < 150.000/mm3 no momento do diagnóstico de CMV considerou-se como plaquetopenia associada ao antiviral a redução em 20% do número de plaquetas antes do início do tratamento, redução esta demonstrada em duas aferições.

Toxicidade renal associada ao antiviral: definido como sinal de piora da função renal em vigência do uso do antiviral para tratar CMV desde que não haja outros fatores que justifiquem nefrotoxicidade. A piora da função renal foi representada pelo aumento da creatinina sérica em >1.5 x a creatinina basal no início do tratamento sem outra causa aparente.

Toxicidade neuropsíquica associada ao CMV: definido como presença de sinais e/ou sintomas neuropsíquicos tais como dificuldades de concentração, disfunções cognitivas, psicose, sonolência, cefaléia, nervosismo, parestesias, tremores, coma e confusão mental, na ausência de fatores que possam justificar estas manifestações. Estas informações foram obtidas por entrevistas clínicas ou exame neurológico anotadas em prontuário.

4.6 EXTRAÇÃO DE DADOS E OUTRAS DEFINIÇÕES:

Dados foram extraídos do Banco de Dados em SPSS feito a partir das informações contidas na ficha de coleta. Os seguintes dados foram extraídos:

- Idade
- Sexo

- Tipo de doador
- Tipo de diálise
- Classificação da Infecção do CMV
- Esquema imunossupressor no momento do diagnóstico de CMV
- Terapia de indução
- Rejeição aguda do enxerto
- Tratamento para rejeição aguda do enxerto
- Antigenemia para CMV no momento do diagnóstico
- Classificação clínica do CMV
- Dados dos principais sinais ou sintomas
- Sítio de infecção se CMV invasivo
- Dados de complicações relacionadas à infecção por CMV
- Alterações laboratoriais prévias ao diagnóstico de CMV
- Alterações laboratoriais no momento do diagnóstico de CMV
- Tempo de tratamento com antiviral
- Efeitos adversos do tratamento
- Recidiva da infecção
- Classificação clínica da recidiva
- Tempo de tratamento da recidiva
- Efeitos adversos da recidiva
- Complicações relacionadas à infecção por CMV
- Resistência do vírus ao tratamento antiviral
- Óbito relacionado ao CMV

Terapia substitutiva de função renal: foram extraídos dados sobre o tipo ou tipos de diálise à (s) qual (ais) o paciente foi submetido antes do transplante renal. Os tipos de diálise considerados foram: hemodiálise, diálise peritoneal, CAPD e tratamento conservador.

Classificação da Infecção por CMV: foi extraído dado do status sorológico do doador e receptor pré-transplante e houve classificação da infecção em primária (D+/R-), secundária (D+/R+ ou D-/R+) e indeterminado para os casos nos quais não foi possível obtenção desta informação.

Esquema imunossupressor no momento do diagnóstico de CMV: foram extraídos dados relacionados ao esquema imunossupressor utilizado no momento do diagnóstico da infecção por CMV.

Terapia de indução: foram extraídos dados sobre os casos se haviam recebido ou não terapia de indução e quais drogas envolvidas nesta terapia. A imunossupressão de indução, ou terapia de indução, envolve a administração adicional ao esquema de manutenção, de agentes biológicos policlonais ou monoclonais, ou de inibidores de IL-2 com o objetivo de diminuir a incidência e a gravidade dos episódios de rejeição aguda nos primeiros meses pós-transplante. A seguir as classes de drogas envolvidas na terapia de indução:

Anticorpo monoclonal anti-CD3 (OKT3): imunossupressor utilizado em transplantes com alto risco imunológico como em receptores hipersensibilizados, retransplantes por perda imunológica precoce ou na presença de necrose tubular aguda. O uso de OKT3 pode predispor o paciente a infecções, principalmente CMV.

Anticorpos antilinfocitários policlonais: são eficazes na terapia de indução em pacientes com risco imunológico e naquelas com função retardada do enxerto. São eficazes no tratamento da rejeição corticoresistente e/ou rejeição grave. Há quatro diferentes preparações de anticorpos antiinflamatórios policlonais no mercado: ALG (Linfoglobulina), ATG (ATGAM), ATG (Timoglobulina) e ATG-F. A droga mais utilizada é a Timoglobulina. Leucopenia e plaquetopenia podem ocorrer em 30-50% ds casos. Altas doses ou uso prolongado de anticorpos policlonais aumentam a taxa de infecção por CMV. Anticorpos monoclonais anti-CD25: compreendem o basiliximabe e o daclizumabe. São eficazes na redução da incidência de rejeição aguda em pacientes com pequeno ou moderado risco imunológico, como pacientes hipersensibilizados, de etnia negra, em necrose tubular aguda e em receptores de transplante simultâneo rim-pâncreas.

Rejeição aguda ao enxerto: Rejeição ao enxerto foi definida como processo de destruição do órgão transplantado através de resposta imune do hospedeiro produzida após reconhecimento do enxerto como um corpo estranho. A rejeição ao enxerto é classificada como hipeaguda, aguda e crônica. Rejeição aguda ao enxerto em sua classificação histologica pelo critério de Banff, subdivide-se em borderline, tipo IA, IB, IIA, IIB e III. Neste estudo, além da consideração histológica por biópsia também foram incluídos casos com suspeita de rejeição aguda sem comprovação histológica e que receberam tratamento empírico.

Tratamento para RAC: foram extraídos dados referentes aos tratamentos

administrados aos pacientes que apresentaram diagnóstico ou forte suspeita de RAC evidenciados ou não por biópsia. Os casos não evidenciados por biópsia ou na qual a biópsia não revelou diagnóstico de rejeição foram considerados como tratamento empírico. Os esquemas de tratamento anti-rejeição incluídos foram: pulso de corticóide por 3 dias, pulso de corticóide por 4 dias e pulso de corticóide por 5 dias, nas doses de 0,5gr ou 1gr; tratamento com anticorpo monoclonal anti-CD3 (OKT3) que foi dividido em dois grupos de acordo com o tempo: pacientes que receberam OKT3 em período \leq 7 dias e período > 7 até 14 dias; e tratamento com anticorpo policlonal (Timoglobulina) que foi dividido em dois grupos de acordo com o tempo: pacientes que receberam OKT3 em período \leq 7 dias e período > 7 até 14 dias .

Antigenemia para CMV: é o método de escolha utilizado de rotina para diagnosticar infecção por CMV nos pacientes assistidos pelo HRH.

Antigenemia para CMV consiste na detecção do antígeno viral pp-65, proteína estrutural de expressão em leucócitos polimorfonucleares durante a fase precoce do ciclo de replicação do CMV. É de rápida detecção auxiliando no diagnóstico precoce da infecção. A rotina deste exame no HRH ocorre da seguinte forma: amostras de sangue são coletadas dos pacientes e enviadas ao Laboratório de Virologia da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP, aonde são processadas. Após separação de neutrófilos através do uso de dextran a 5%, cada amostra é citocentrifugada, obtendo-se um concentrado com 300.000 células/ml. Este procedimento é realizado no mesmo dia da chegada de cada amostra. Após 24 horas, processa-se a reação com a utilização de um "pool" de

anticorpos monoclonais que identificam o antígeno da matriz viral pp-65. Utiliza-se, em seguida, um conjugado anti-IgG ligado a peroxidase, revelando-se a reação com adição de H2O2 e aminoetilcarbazol (AEC). Após avaliação da lâmina ao microscopio óptico comum, os resultados são expressos por números de núcleos de neutrófilos corados em relação a 300.000 células. Neste estudo consideramos como positivo a partir de 1 núcleo positivo/300.000 neutrófilos.

Sítio de infecção se CMV invasivo: foram extraídos dos casos de doença invasiva por CMV (da primeira infecção e das recidivas) dado relacionado ao sítio aonde foi encontrado CMV através de exame histopatológico.

Complicações relacionadas ou associadas à infecção por CMV: As complicações associadas ao CMV consistem em conseqüências graves resultantes da ação direta da infecção e/ou doença, tais como abdômen agudo perfurativo, insuficiência respiratória por Pneumonite pelo CMV e hemorragia digestiva alta decorrente de CMV do trato gastrointestinal, enquanto que complicações relacionadas ao CMV refere-se às conseqüências graves resultantes da ação indireta da infecção e/ou doença pelo CMV,como exemplo peritonite bacteriana, sepse, rejeição aguda ao enxerto ou até perda do enxerto. Quanto ao dado perda do enxerto, este foi computado como complicação até o período de 6 meses pós-transplante.

Complicações relacionadas ao tratamento antiviral: as complicações relacionadas ao tratamento antiviral consistem em conseqüências graves resultantes dos efeitos adversos do antiviral tais como sepse secundária a neutropenia ou hemorragia decorrente de plaquetopenia grave relacionada ao uso do antiviral.

Dados de alterações laboratoriais prévias ao diagnóstico de CMV: foram verificadas alterações prévias ao diagnóstico de CMV referentes a valores laboratoriais de número total de leucócitos, número total de plaquetas, valor de TGO e TGP, e valor da creatinina. Leucopenia foi considerado valor de leucócitos < 4000, plaquetopenia como valor de plaquetas < 150.000, elevação de transaminases como TGO e TGP acima do valor máximo da normalidade adotada pelo laboratório que realizou o exame e creatinina elevada no valor > 1,5.

Dados de alterações laboratoriais no momento do diagnóstico de CMV: foram verificadas alterações laboratoriais no momento do diagnóstico de CMV tais como número total de leucócitos, número total de plaquetas, valor de TGO e TGP e valor da creatinina. Estes valores foram comparados aos dados das alterações prévias ao diagnóstico de CMV na tentativa de se classificar da melhor forma possível a manifestação clínica do CMV além de melhor interpretação quando às reações adversas apresentadas pelo tratamento antiviral.

Tratamento com antiviral: foi extraído o dado sobre tempo de terapia antiviral administrada ao receptor de transplante renal com diagnóstico de infecção e/ou doença por CMV, bem como seus efeitos adversos. O tempo de tratamento antiviral foi expresso em número total de dias de administração do antiviral por episódio de infecção e/ou doença por CMV. O tempo de tratamento adequado foi de no mínimo 7 dias.

Classificação clínica da recidiva, tratamento e efeitos adversos: foram extraídos dados da classificação clínica da primeira, segunda e terceira

recidiva, bem como o tempo de tratamento dado e os efeitos adversos apresentados ou não no tratamento antiviral. Os critérios foram os mesmos seguidos para a primeira infecção diagnosticada do CMV.

Óbito relacionado ou associado ao CMV: óbito relacionado ao CMV referese ao CMV como causa direta do óbito (ex.: óbito por insuficiência respiratória de paciente com pneumonite por CMV) enquanto que no óbito associado ao CMV o vírus não é a causa primária do óbito, e sim as complicações resultantes de seus efeitos indiretos (ex.: outras infecções diagnosticadas logo após diagnóstico de CMV e que levaram o paciente a óbito) dentro do período de até um mês após suspensão do antiviral.

5. METODOLOGIA ESTATÍSTICA:

Este estudo foi analisado em duas etapas: 1) análise de dados referentes à população geral dos pacientes com infecção e/ou doença por CMV que receberam tratamento antiviral específico, obedecendo aos critérios de inclusão e; 2) análise de fatores de risco em receptores de transplante renal com CMV doença. Para avaliar os fatores de risco associados à recidiva por CMV, os pacientes com doença sintomática pelo CMV foram separados em dois subgrupos: a) quem teve recidiva de doença por CMV e; b) quem não teve recidiva de doença por CMV nem de infecção assintomática. Os dados coletados foram submetidos a análise univariada. Foram excluídos desta análise e da taxa geral de recidiva de infecção e/ou doença por CMV, os pacientes que foram a óbito até três meses após o término de tratamento do primeiro episódio de infecção e/ou doença por CMV.

As variáveis foram apresentadas de forma descritiva em tabelas contendo fregüências absolutas e relativas. Análise univariada dos fatores de riscos

representados por variáveis categóricas nominais foi efetuada utilizando o teste *Quiquadrado de Pearson (X*²) ou o *Teste Exato de Fisher(TEF)* quando a suposição para aplicar *X*² não fosse satisfeita. Para as variáveis com distribuição normal, as variáveis contínuas foram comparadas usando o test *t de Student*. Para as variáveis sem distribuição normal, o teste de *Mann-Whitney* foi aplicado. Na análise univariada, se identificação de no mínimo 2 variáveis estatisticamente significantes (P< 0,05) estas seriam submetidas à análise multivariada.

Todas as probabilidades de significância apresentadas foram do tipo bilateral e valores menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. A razão de chances ("odds ratios") e os seus respectivos intervalos de confiança de 95% foram estimados. A análise estatística dos dados foi efetuada através do software SPSS versão 11.5 (SPSS Corp, Chicago, IL).

6. RESULTADOS:

Entre o período de janeiro de 2001 a dezembro de 2004, no Hospital do Rim e Hipertensão foram realizados 2046 transplantes de rim, dos quais 1832 foram em pacientes com idade igual ou superior a 18 anos. Neste estudo, foram revisados 356 prontuários, sendo excluídos 111 pacientes (tabela 1), restando 245 que representaram 13,37% de todos os transplantes de rim realizados em pacientes com idade igual ou superior a 18 anos (n=1832).

Em relação aos dados demográficos identificou-se que a maioria dos pacientes envolvidos no estudo são do sexo masculino, com idade média de 44,02 anos e cujo doador era falecido. Infecção primária por CMV foi identificada em 20,4% (50/245) dos pacientes (tabela 3). O número de casos anual aumentou de 2001 a 2004, sendo

que de um total de 245 pacientes, 41 (16,7%) casos ocorreram no ano de 2001 e 85 (34,7%) casos

Tabela 1: Dados das causas de exclusão de 111 entre 356 pacientes inicialmente incluídos

Motivos de exclusão	Resultado (nº absoluto de pacientes)
Dados incompletos	08
Tratamento fora do HRH	01
Tratamento inferior a 7 dias	03
Pacientes que não receberam tratamento antiviral *	17
Idade inferior a 18 anos *	36
Transplante duplo rim-pâncreas	10
Pacientes não identificados ou não encontrados	11
Pacientes que iniciaram tratamento empírico com Ganciclovir, porém o diagnóstico de CMV não foi comprovado.	19
Diagnóstico fora do período do estudo	03
Pacientes que apenas receberam profilaxia antiviral com Ganciclovir sem diagnóstico comprovado de CMV *	04
Pacientes que apresentaram diagnóstico de CMV após perda do enxerto	01

^{*} Havia dois pacientes com 2 critérios de exclusão ao mesmo tempo: um apresentava idade inferior a 18 anos e CMV assintomático que não recebeu tratamento antiviral, e o outro também apresentava idade inferior a 18 anos e havia recebido profilaxia com Ganciclovir sem diagnóstico confirmado de CMV

em 2004. Houve um aumento na taxa de casos de pacientes com diagnóstico de infecção e/ou doença por CMV que necessitaram de tratamento antiviral do ano de 2001(9,23%) para o ano de 2004 (15,79%) - (tabela 4).

Tabela 2: Dados demográficos (idade e sexo), tipo de doador e classificação do HLA de 245 pacientes que apresentaram diagnóstico e receberam tratamento antiviral entre janeiro de 2001 a dezembro de 2004

Variáveis 	Percentual n (%) (n=245)
Sexo masculino	155/245 (63,3%)
Feminino	90/245 (36,7%)
Tipo de doador	
Vivo	114/245 (46,5%)
Cadáver	131/245 (53,5%)
Classificação de HLA	
HLA-I	15/245 (6,1%)
HLA-II	64/245 (26,1%)
HLA-III	35/245 (14,3%)
Doador não-vivo	131/245 (53,5%)

Tabela 3: Classificação da infecção por CMV em 245 pacientes que apresentaram diagnóstico e receberam tratamento antiviral entre janeiro de 2001 a dezembro de 2004

Classificação da infecção	nº absoluto Percentual (%)		
Infecção Primária	50	20,4%	
Infecção Secundária	161	65,7%	
Dados sorológicos não obtidos	34	13,9%	

O imunossupressor que esteve mais presente no momento do diagnóstico de CMV foi o MMF, em 72,2% dos pacientes e dentre os que estiveram menos presentes destacamos a Rapamicina em 4,5% dos casos (tabela 5). Terapia de indução foi administrada em 31,8% dos pacientes, sendo Timoglobulina a droga mais freqüente (tabela 6).

Tabela 4: Distribuição anual dos 245 pacientes que apresentaram diagnóstico e receberam tratamento antiviral entre janeiro de 2001 a dezembro de 2004, percentual do número de casos por ano em 245 pacientes e taxa de incidência dos pacientes com diagnóstico e que receberam tratamento antiviral de todos os receptores de transplante renal com idade igual ou superior a 18 anos em cada ano

Ano	nº de casos/ nº total de transplantes/ ano	Incidência anual Percentual (%)
2001	41/444	9,23%
2002	56/421	13,30%
2003	63/429	14,68%
2004	85/538	15,79%

Tabela 5: Imunossupressores utilizados no momento do diagnóstico de infecção ou doença por CMV em 245 transplantados renais

Imunossupressores	Percentual (%) (n=245)	
Ciclosporina	38,8%	
Prednisona	99,6%	
Azatioprina	23,3%	
Tacrolimus	56,7%	
MMF	72,2%	
Rapamicina	4,5%	
FTY	3,3%	
RAD	0,4%	

No que diz respeito à classificação clínica do CMV referentes a todos os episódios , encontramos 270 episódios de CMV sintomático. Dentro dos episódios de CMV sintomático, a maioria foi devido a síndrome viral incompleta seguido de doença invasiva por CMV cujo sítio mais comum foi o trato gastrintestinal (tabela 7). A Antigenemia média para CMV, excluindo os pacientes que apresentaram antigenemia igual a zero, foi de 41,79 núcleos positivos/300.000 neutrófilos.

Tabela 6: Percentual de pacientes que receberam terapia de indução de acordo com cada droga em uma população de 245 receptores de transplante renal que receberam terapia antiviral para infecção e/ou doença por CMV

Droga utilizada na terapia de indução	Percentual (%) (n=245)
Não receberam terapia de indução	68,2%
Timoglobulina < 10 dias	7,8%
Timoglobulina > 10 dias	11,0%
OKT3 < 10 dias	0%
OKT3 > 10 dias	1,2%
Basiliximab	6,1%
Daclizumabe	5,7%

Tabela 7: Classificação clínica de todos os episódios de infecção e doença por CMV em 245 receptores de transplante renal e principais sítios de infecção de doença invasiva por CMV

Classificação Clínica	Percentual n (%) (n=325)
Síndrome viral completa Síndrome viral incompleta Infecção assintomática CMV invasivo	71 (21,84%) 106 (32,62%) 55 (16,92%) 93 (28,62%)
Trato gastrointestinal Pulmão Rim Outros	75 (23,08%) 6 (1,85%) 4 (1,23%) 8 (2,46%)

Dentre os sinais e/ou sintomas mais comuns nesta população de pacientes encontramos febre em 93 (42,46%%) pacientes, epigastralgia em 59 (26,94%) pacientes e elevação da creatinina em 57 (26,02%) pacientes. As complicações relacionadas ou associadas ao CMV ocorreram em 38 pacientes, sendo a maioria devido perda do enxerto (tabela 8). Em relação ao dado perda do enxerto não há uma confirmação do CMV como causa direta ou indireta deste incidente, mas sim que os pacientes que apresentaram infecção e/ou doença por CMV apresentaram perda do enxerto em período posterior ao diagnóstico.

Recidiva ocorreu em 62 (27,07%) receptores de transplante renal, que

tiveram 80 episódios de recidiva. Infecção assintomática representou 36,25% de todos os episódios de recidiva enquanto CMV sintomático representou 63,75%, dos quais 12,5% corresponderam a síndrome viral completa, 26,25% síndrome viral incompleta e 25,0% CMV invasivo (tabela 9). A média de recidiva neste grupo de pacientes foi de 1,29 episódios de recidiva com infecção e/ou doença por CMV por paciente. Foram identificados apenas 2 casos de resistência ao ganciclovir (0,8%).

Tempo de tratamento médio administrado no primeiro diagnóstico de CMV foi de 24,03 dias e na recidiva foi de 22,42 dias (tabela 10). Efeitos adversos relacionados ao tratamento antiviral estiveram presentes em 63 (19,38%) tratamentos dos quais leucopenia ocorreu em 56 (17,23%) e plaquetopenia em 25 (7,69%) tratamentos com antiviral administrados. Não foi identificado nenhum caso de nefrotoxicidade pelo uso do Ganciclovir, nem de efeitos adversos neuropsíquicos.

Vinte e dois pacientes foram a óbito no período de até 3 meses após término da terapia antiviral, o que representou uma taxa geral de 8,98% de todos os receptores de transplante renal incluídos no estudo. Destes, 18 casos foram excluídos da análise de fatores de risco para recidiva por CMV devido ao curto tempo de observação de aparecimento ou não de recidiva. Os 4 pacientes restantes foram incluídos na análise por apresentarem recidiva de infecção e/ou doença por CMV neste período. Dentre as causas de óbito a mais freqüente foi óbito por causas não relacionadas ou associadas ao CMV (n=12/54,5%), seguido de óbito associado a infecção e/ou doença por CMV em 6 (27,3%) casos (tabela 11).

Tabela 8: Principais sinais e sintomas e complicações encontrados no primeiro diagnóstico em 245 receptores de transplante renal

Sinais e sintomas	Percentual (%) (n=245)
- Febre	37,96%
Epigastralgia	24,08%
Elevação da creatinina	23,27%
Diarréia	13,88%
Dor abdominal	8,57%
Vômitos	5,31%
Tosse seca	3,27%
Dispnéia	2,04%
Assintomáticos	10,61%
Complicações	
Perda do enxerto	10,61%
Abdômen agudo	1,6%
Insuficiência respiratória	1,6%
Sepse	0,8%
Oclusão intestinal	0,4%
Coma	0,4%

Tabela 9: Classificação clínica de 80 episódios de recidiva de infecção e/ou doença por CMV

Classificação de CMV sintomático	Percentual (%) (n=80
Síndrome viral completa	12,5%
Síndrome viral incompleta	26,25%
CMV invasivo	25,0%
Infecção assintomática	36,25%

Tabela 10: Tempo de tratamento antiviral administrado em 325 episódios de infecção e doença por CMV

Média 	1º diagnóst	ico 1ª recidiva	2ª recidiva	3ª recidiva
Média	24,03	25,46	17,22	23,00
Mediana	21,00	21,00	15,00	14,00
Desvio Padrão	12,17	15,20	9,52	15,58
Mínimo (dias)	07	08	09	14
Máximo (dias)	68	91	42	41

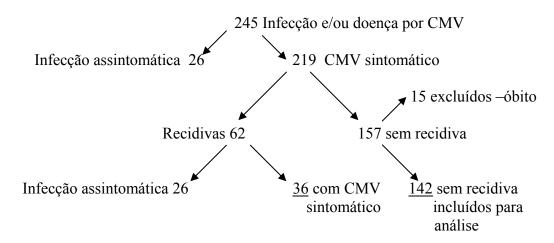
Tabela 11: Dados das causas de óbito em 22 receptores de transplante renal no período de até 1 mês após suspensão da terapia antiviral para infecção e/ou doença por CMV

Causa do óbito (n	Freqüência º absoluto)	Percentual (%) (n=22)
Relacionada ao CMV	0	0%
Associada ao CMV	06	27,3%
Associada a complicações do tratamento antiviral	04	18,2%
Outras causas não relacionadas ou associadas ao CMV	12	54,5%

Análise dos fatores de risco relacionados à recidiva do CMV

De uma população inicial de 245 pacientes que receberam tratamento antiviral para CMV, 62 casos apresentaram recidiva. Análise univariada, foi realizada envolvendo dois subgrupos de pacientes: 157 pacientes com diagnóstico inicial de CMV sintomático sem recidiva e 36 pacientes com diagnóstico inicial e recidiva de CMV sintomático. Do grupo de 157 pacientes com diagnóstico inicial de CMV sintomático sem recidiva foram excluídos 15 pacientes que foram a óbito até 3 meses após término do primeiro tratamento(Fluxograma 1).

Fluxograma 1



Em relação aos dados demográficos sexo e idade, infecção primária por CMV (D+/R-) não houve diferença estatística entre os dois grupos. O tipo de doador falecido foi mais predominante no grupo CMV sintomático com recidiva sintomática, do que no outro grupo demonstrando diferença estatística significante (OR- 2,4 / IC 95% - 1,1-5,25; P=0,025).

Quanto aos imunossupressores MMF foi utilizado em proporção similar nos dois grupos e chama a atenção a ausência da rapamicina no esquema imunossupressor no momento do diagnóstico de CMV no grupo CMV sintomático com recidiva sintomática contra 5,6% de uso desta droga no grupo CMV sintomático sem recidiva, porém não houve significância estatística (P=0,36).

Na análise do dado terapia de indução observou-se um percentual maior (41,7%) de pacientes no grupo CMV sintomático com recidiva sintomática em relação ao grupo CMV sintomático sem recidiva (28,9%), porém não houve significância estatística, dados demonstrados na tabela 12 (P=0,14).

Tabela 12: Dados de análise univariada referentes a sexo, idade, tipo de doador, imunossupressores utilizados no momento do diagnóstico de CMV, terapia de indução, RA antes e após o diagnóstico de CMV no grupo CMV sintomático sem recidiva x CMV sintomático com recidiva sintomática

Variáveis	Grupo CMV sintomático com recidiva sintomática (n=36)	Grupo CMV sintomático sem recidiva (n=142)	Valor de P/ OR – IC 95%		Análise multivariada (OR/IC 95%) Valor de P
Sexo masculino feminino	26 (72,2%) 10 (27,8%)	87 (61,3%) 55 (38,7%)	P = 0,22		
Tipo de doador vivo falecido	11 (30,6%) 25 (69,4%)	73 (51,4%) 69 (48,6%)	P = 0,025 5,25)	2,40 (1,1-	2,54 (1,1-5,8) P=0,026
Ciclosporina Azatioprina Tacrolimus (FK) MMF Rapamicina FTY RAD Myfortic	12 (33,3%) 12 (33,33%) 23 (63,9%) 23 (63,9%) 0 (0%) 01 (2,8%) 0 (0%) 1 (2,8%)	59 (41,5%) 33 (23,2%) 77 (54,2%) 100 (70,4%) 08 (5,6%) 05 (3,5%) 01 (0,7%) 2 (1,4%)	P = 0,37 P = 0,21 P = 0,30 P = 0,45 P = 0,36 P = 1,00 P = 1,00 P = 0,50		
Terapia de indução	15 (41,7%)	41 (28,9%)	P = 0,14		
RA antes do diagnóstico de CMV	09 (25,0%)	44 (31,0%)	P = 0,48		
RA após diagnóstico de CMV	10 (27,8%)	08 (5,6%)	P < 0,001 17,87)	6,44 (2,3-	6,80 (2,4-19,48) P<0,001
Idade Média (anos) Desvio padrão	44,72 13,07	44,08 12,34	P = 0,78		
Tempo de tratamento com Ganciclovir Média (dias) Desvio Padrão	24,5 12,81	24,75 12,36	P = 0,91		
Antigenemia (núcleos positivos/300.000 neutrófilos) –	(n = 36)	(n = 140)			
excluído valor = 0 Média	31,5 64,65	40,47 107,34	P = 0,63		

Em relação ao tratamento de RA (rejeição aguda do enxerto) antes do diagnóstico de CMV, não houve diferença estatística entre os dois grupos, mas ao analisar tratamento de RAC após terapia antiviral adequada no primeiro episódio da infecção observou-se maior freqüência deste tipo de terapia no grupo CMV sintomático com recidiva sintomática (OR – 6,4 / IC 95% - 2,32-17,87; P < 0,001), dados demonstrados na tabela 12.

As duas variáveis que demonstraram significância estatística, tipo de doador e tratamento de RA após terapia antiviral adequada no primeiro episódio da infecção, foram submetidas à análise multivariada e também demonstraram significância estatística (Tipo de doador – falecido – OR – 2,54 / IC 95% - 1,1-5,8 P = 0,026/ RAC após terapia antiviral adequada – OR – 6,8 / IC 95% - 2,4-19,48; P< 0,001).

DISCUSSÃO:

Citomegalovírus é considerado um dos patógenos mais comumente isolados após transplante de órgão sólido e, semelhante a outros herpesvírus, está associado a infecção latente persistente. Apesar dos grandes avanços realizados na última década em relação aos agentes imunossupressores e terapia antiviral, infecção por CMV permanece como importante causa de morbidade e mortalidade em receptores de transplante renal. Ganciclovir é o tratamento de escolha para infecção e doença por CMV, e consiste na primeira droga antiviral a ser eficaz no tratamento. Mesmo com sua eficácia comprovada, Ganciclovir apenas controla a manifestação aguda, mas não erradica a Infecção latente por este agente. Infecção por CMV freqüentemente recorre após sucesso no tratamento do episódio inicial, podendo variar de 6-59% 27. Um novo episódio de doença por CMV pode expor o paciente novamente a efeitos diretos e

indiretos do CMV e talvez elevar a probabilidade do paciente apresentar complicações tais como redução em sua sobrevida e na sobrevida do enxerto, associação a outras infecções oportunistas ou a infecções bacterianas graves, rejeição aguda ou até mesmo perda do enxerto, elevando, também, o custo do transplante.

Este estudo é o primeiro com dados brasileiros até o momento, que avalia os fatores de risco relacionados ou associados à recidiva de doença por CMV em uma população de transplantados renais. Nossa população de estudo representou 13,37% de todos os transplantes de rim realizados em adultos no Hospital do Rim e Hipertensão. É importante ressaltar que referente à manifestação clínica de CMV, este valor não retrata a taxa real de infecção assintomática, tendo em vista que o diagnóstico desta manifestação é subestimado quando não há uma padronização de coleta de exames para detecção do vírus. Alguns dados em literatura relatam uma taxa de infecção por CMV entre 60-80% e infecção sintomática por CMV acometendo em torno de 20-60% dos receptores de transplante renal 29, 30.

No que diz respeito à classificação da infecção desta população, infecção primária por CMV foi identificada em 20,4% dos pacientes, valor este encontrado dentro da média dos dados de literatura . Infecção secundária foi o tipo de classificação de infecção por CMV mais comum, e isto pode ser explicado pela exposição precoce e freqüente que o ser humano sofre a este agente. Estudo realizado por Walker e col demonstrou 28% dos pacientes com infecção primária por CMV 31. Em um outro estudo realizado por Gabardi e col, infecção primária ocorreu em 17,3% dos pacientes com diagnóstico de doença por CMV 32.

Em relação à manifestação clínica, dentre 325 episódios de tratamento

antiviral para CMV, incluindo o primeiro episódio de infecção e as recidivas, 270 corresponderam a CMV doença. Dentro dos episódios de CMV sintomático (n = 270) a maioria foi devido síndrome viral incompleta, seguido de doença invasiva por CMV. O sítio mais comum de doença invasiva por CMV foi o trato gastrointestinal concordando com dados em literatura. Estudo realizado por Turgeon e col. envolvendo 37 pacientes (19 receptores de transplante renal e 18 receptores de transplante hepático) com diagnóstico de CMV sintomático demonstrou síndrome por CMV como manifestação clínica mais comum (86,5%) 26. Leroy e col. revisaram retrospectivamente o período de 1 ano pós-transplante para avaliar a incidência de infecção e doença por CMV em receptores de transplante de alto risco, no qual imunoglobulina IV polivalente (IVIg) foi utilizada. Quarenta receptores com status sorológico negativo pré-transplante para CMV receberam IVIg. Encontrou-se uma incidência de 8 (20%) pacientes com infecção assintomática por CMV e 24 (60%) pacientes com síndrome viral 33. Um outro estudo realizado por Akalin e col envolvendo receptores de transplante de rim e rim-pâncreas, a incidência geral de CMV doença até 1 ano pós-transplante foi de 14% (18 de 129 pacientes). Dos casos de doença invasiva, 80% tiveram como sítio de infecção o trato gastrointestinal, e 13 (10%) pacientes tiveram doença por CMV não invasiva 34. Um outro trabalho desenvolvido por Kuypers e col. envolvendo 101 receptores de transplante renal também apresentou como sítio mais comum de CMV invasivo o trato gastrointestinal, ocorrendo em 76 (60,8%) pacientes 35.

Em relação à complicação relacionada ou associada ao CMV o evento mais importante foi perda do enxerto, porém devemos tomar cuidado na interpretação deste resultado, ou seja, é certo que 26 casos (09 por RA, 06 por nefropatia crônica do enxerto, 06 por infecção urinária, 02 por não funcionamento primário do enxerto, 01 por

causa vascular, 01 por trombose arterial aguda e 01 por síndrome hemolítico-urêmica) perderam o enxerto durante ou após vigência de infecção e/ou doença por CMV porém não se sabe se o CMV está implicado na perda do enxerto de todos os casos. Em um estudo realizado por Sagedal e col. envolvendo 477 receptores de transplante renal (397 primeiros transplantes e 80 retransplantes) com infecção por CMV, houve uma taxa de 4% de perda da função do enxerto no grupo que recebeu um primeiro transplante renal e 5% no grupo retransplante após infecção por CMV nos primeiros 100 dias pós-transplante. Estes pacientes não receberam profilaxia para CMV. Rejeição aguda ocorreu em 59% dos pacientes e 72% de todos os transplantes perdidos tiveram como causa rejeição aguda do enxerto (RR 2,5; P< 0,01). Em dois casos o enxerto nunca funcionou, em 1 caso a perda do enxerto foi devido à síndrome hemolítico-urêmica, ainda 01 caso devido à recorrência de síndrome hemolítico-urêmica e 01 caso por trombose arterial aguda 36.

Em relação aos óbitos, neste estudo encontramos uma taxa de mortalidade geral de 8,98% até 3 meses após o término de tratamento do primeiro episódio de infecção e/ou doença por CMV, taxa essa elevada quando comparado a dados em literatura. Dentre as causas de óbito chama a atenção a taxa de mortalidade de 2,45% de causa associada à infecção e/ou doença por CMV e 1,63% de causa relacionada aos efeitos adversos causados pelo antiviral ganciclovir,dado esse um pouco elevado se considerarmos taxa de mortalidade de 4% relacionada ou associada ao CMV ou a complicações de seu tratamento. Essa taxa elevada talvez seja porque analisamos também as complicações relacionadas às complicações do tratamento antiviral administrado para CMV, o que não é descritos em outros trabalhos. Não

existem dados em literatura que demonstram uma correlação clara entre os efeitos adversos do ganciclovir e óbito na população de transplantados renais. Estudo realizado por Kuypers e col., envolvendo 101 receptores de transplante renal que desenvolveram doença por CMV, revelou uma taxa de mortalidade relacionada ao CMV de 3% após diagnóstico de infecção por CMV, porém não foi especificado o período 35. Um outro estudo prospectivo realizado por Sagedal e col. envolvendo 477 transplantados renais (397 receptores de um primeiro transplante e 80 retransplantes) com diagnóstico de infecção e/ou doença por CMV, porém com metodologia diferente, ou seja, eles avaliaram taxa de óbito nos primeiros 100 dias pós-transplante, demonstrou uma taxa de mortalidade geral de 3% (13 casos) nos receptores de um 1º transplante renal e 1% no grupo retransplante e apenas óbito associado a CMV doença 36. Revisão sistemática de trials controlados randomizados realizado por Hodson e col, a taxa média de mortalidade de todas as causas reportada em 1 ano ou menos após transplante, em grupos placebo ou sem tratamento foi de 7,1% (variando de 0-37%). Profilaxia significativamente reduziu mortalidade de todas as causas (17 trials, 1838 pacientes; risco relativo de 0,63 [IC 95% 0,43-0,92]). Em sete trials que reportaram mortalidade geral (todas as causas) e o número de óbitos de CMV doença, a taxa média de mortalidade por CMV doença nos grupos placebo ou sem tratamento foi 2,3% (variando de 0,3-7,4) e que para causas não-relacionadas ou associadas ao CMV foi de 5,7%. Profilaxia significativamente reduziu o risco de óbito por CMV doença mas não o risco de óbito de causas não relacionadas ou associadas ao CMV 37.

Em relação ao tratamento, ganciclovir é a droga de escolha, e pode ser administrada em sua formulação IV e via oral. Em relação ao ganciclovir oral é importante ressaltar a sua baixa biodisponibilidade 23, em torno de 6%, o que pode

resultar em tomadas com vários números de comprimidos além do risco de desenvolvimento de resistência ao antiviral devido a sua baixa concentração sérica. Em relação ao ganciclovir IV, sua administração é recomendada para pacientes em internação hospitalar 22. Valganciclovir, uma pró-droga do ganciclovir, apresenta uma melhor biodisponibilidade em relação ao ganciclovir oral, 10 vezes mais 23, 13, e é recomendada aos pacientes que apresentam formas leves da doença e que teriam condições de receber o medicamento via domiciliar, além do seu uso como profilaxia. Nos casos de suspeita ou confirmação de resistência do CMV ao ganciclovir, foscarnet poderia ser utilizado como droga alternativa. Porém, o seu uso requer uma maior monitorização renal e de eletrólitos, devido aos efeitos adversos apresentados por esta droga como nefrotoxicidade, distúrbio hidroeletrolítico, náusea e vômitos. Uma outra droga mencionada em literatura é o cidofovir, antiviral ativo contra vírus do grupo herpes. Também apresenta como efeito adverso significativo nefrotoxicidade e, ainda, neutropenia, sendo alternativa de última escolha para os receptores de transplante renal 38, 22.

Tempo de tratamento médio administrado no primeiro diagnóstico de CMV foi de 24,03 dias e na recidiva foi de 22,42 dias. Dados em literatura sugerem 14-21 dias de tratamento antiviral em média ou até que o vírus não seja detectado 22,39. Efeitos adversos estiveram presentes em 63 (19,38%) tratamentos: leucopenia em 56 (17,23%) e plaquetopenia em 25 (7,69%), considerados elevados se comparado com a maioria dos trabalhos em literatura. A grande freqüência em que leucopenia ocorreu nesta população de estudo pode ser explicada pela associação com o uso de drogas que podem induzir leucopenia, tal como MMF, que foi o mais presente nos esquemas

imunossupressores no momento do tratamento antiviral para CMV dos pacientes que apresentaram efeitos adversos, e/ou talvez porque em alguns casos, tais como doença invasiva por CMV e infecção primária houve uma tendência a tratar mais prolongado (6 semanas de tratamento – no mínimo 21 dias de ganciclovir dose plena ou até negativação da antigenemia por CMV seguido de 3 semanas de profilaxia secundária com metade da dose do ganciclovir administrada três vezes por semana ou com valganciclovir em alguns casos), conduta essa iniciada no final do ano de 2003 no HRH. Uma outra hipótese a ser levantada seria o uso de Sulfametoxazol/Trimetoprin para profilaxia primária nos primeiros 6 meses pós-transplante, período que coincide com o aparecimento desta infecção, ressaltando, ainda, que esta droga apresenta como efeito adverso mielotoxicidade, podendo contribuir, também, para o surgimento de leucopenia como efeito adverso do tratamento antiviral para CMV. Ainda, os valores de referência para leucopenia e plaquetopenia são diferentes, o que também pode ter contribuído para um aumento na incidência de efeitos adversos em nosso estudo. Trabalho realizado por Dunn e col. envolvendo 93 receptores de transplante de órgão sólido, efeitos adversos ocorreram em 5,4% dos casos (3,2% neutropenia e 2,2% plaquetopenia). Neste estudo leucopenia foi considerado como número de leucócitos inferior a 3000 40. Outro estudo realizado por Fellay e col. envolvendo 14 receptores de transplante de órgão sólido (9 Tx renal. 3 Tx pulmão, 2 Tx cardíaco) revelou 3 casos que apresentaram efeitos adversos, dentre estes toxicidade hematológica esteve presente em 2 casos (14,3%). Os valores de referência para leucopenia foi número de leucócitos inferior a 4000 e plaquetopenia número de plaquetas inferior a 100.000 41. Um outro estudo ainda realizado por Paya e col. envolvendo 364 receptores de transplante de órgão sólido randomizados: 239 no braço valganciclovir e 125 no braço de ganciclovir

oral, cujas as referências para leucopenia foram as mesmas adotadas por nosso presente estudo (leucócitos < 3.500 ou diminuição de 20% ou mais do número de leucócitos quando este se encontra inicialmente < 4.000 em no mínimo duas aferições) e valor de referência para plaquetopenia como < 100.000 (nós adotamos como referência de plaquetopenia o número de plaquetas < 150.000 ou diminuição de 20% ou mais do número de plaquetas quando esta se encontra inicialmente < 150.000 em pelo menos duas aferições) leucopenia ocorreu em 13,5% dos pacientes em uso de valganciclovir vs. 7,1% dos pacientes com ganciclovir oral. Ainda, plaquetopenia ocorreu em 25,6% dos pacientes do braço valganciclovir contra 18,9% do braço ganciclovir oral. Estes pacientes receberam os respectivos antivirais até 100 dias pós-transplante 42.

Resistência do CMV ao antiviral Ganciclovir ocorreu em apenas 0,8% da população de estudo, um evento pouco freqüente em nossa casuística. Existem dados em literatura relatando uma taxa de até 7% de resistência do CMV ao Ganciclovir 22.

Recidiva ocorreu em 62 (27,07%) receptores de transplante renal neste estudo, dados compatíveis com a literatura. Trabalho realizado por Turgeon e col. envolvendo 37 receptores de transplante de órgão sólido (19 transplante renal e 18 transplante hepático) taxa de infecção e doença por CMV na recidiva foi de 27% 26. Sawyer e col. realizaram um outro estudo envolvendo 114 receptores de transplante renal com diagnóstico inicial de doença por CMV. Nestes pacientes houve uma taxa de recidiva para doença por CMV de 24,6% 28.

Em relação aos dados de análise univarada e multivariada para avaliar os fatores de risco para recidiva de doença por CMV, em nosso estudo apenas 2 fatores se mostraram estatisticamente significantes: transplante com doador falecido e

tratamento anti-rejeição após terapia adequada do 1º episódio de infecção e/ou doença por CMV, sendo que para doador falecido análise univariada demonstrou um OR – 2,4/ (IC 95%-1.1-5.25; P = 0.025), e análise multivariada com um OR - 2.54 (IC 95% - 1.1-5.25; P = 0.025)1,1-5,8; P = 0,026) e para o outro fator análise univariada demonstrou um OR – 6,4 (IC 95% - 2,32 - 17,87; P < 0,001) e análise multivariada um OR de 6,8 (IC 95% 2,4 -19,48; P < 0,001). Já idade superior a 50 anos, antigenemia elevada (> 100 núcleos positivos/ 300.000 neutrófilos), terapia de indução, tratamento anti-rejeição antes do diagnóstico inicial de infecção e/ou doença por CMV e nenhuma droga imunossupressora isolada constituíram fatores de risco para recidiva. Estudo realizado por Humar e col. envolvendo 103 receptores de transplante de rim e rim-pâncreas que apresentaram recidiva de CMV doença, doador falecido (RR – 1,9; P = 0,03) e tratamento anti-rejeição após terapia adequada do 1º episódio de infecção e/ou doença por CMV (RR – 2,02; P = 0,01) também constituíram fatores de risco para recidiva nesta população. E ainda, idade superior a 50 anos, tratamento para rejeição aguda antes do diagnóstico inicial de infecção e/ou doença por CMV e status sorológico D+/R- não constituíram fator de risco neste estudo . Estudo desenvolvido por Sawyer e col. envolvendo 28/114 pacientes que desenvolveram recidiva de doença por CMV, doador falecido também constituiu fator de risco. Tratamento anti-rejeição foi administrado com maior frequência no grupo que teve recidiva (10,9%) comparado ao grupo que não apresentou recidiva (0,8%) por CMV (P < 0,001), embora o autor não tenha especificado se o tratamento anti-rejeição foi dado antes ou após diagnóstico e tratamento adequado do primeiro episódio de infecção e/ou doença por CMV 28.

O fato de doador falecido ter sido identificado como um fator de risco para recidiva de doença por CMV em nosso estudo pode ser explicado por uma série de

fatores que geralmente vêm associados como exposição geralmente prolongada à hemodiálise, tempo de isquemia fria prolongado, e maior chance de sofrer rejeição aguda que pode desencadear uma resposta inflamatória. Injúria ao rim do doador por qualquer motivo pode servir de gatilho para desencadear mecanismos imunológicos de injúria ao enxerto. Isquemia do enxerto pode iniciar uma cascata de evento moleculares, incluindo a ativação de moléculas de adesão endotelial e liberação de citocinas, finalmente levando a aderência do leucócito e ativação linfocitária. A estratégia mais importante para reduzir perda do enxerto é o uso de agentes imunossupressores mais potentes e maior intensidade da imunossupressão (ex.: terapia de indução, mais comumente realizada no receptor de doador falecido, no paciente idoso, no diabético, no retransplante e em outras situações que demonstrem grande risco de surgimento de nefropatia tubular aguda, demora no funcionamento do enxerto e risco de rejeição aguda do enxerto, e MMF, um imunossupressor com importante e intensa atividade imunossupressora), deixando, consequentemente, o receptor de rim de doador falecido uma paciente mais imunossuprimido do que um receptor de rim de doador vivo 43. Estudo prospectivo longitudinal realizado por Kutza e colaboradores envolvendo 34 pacientes sépticos demonstrou uma incidência de infecção ativa por CMV de 32,4%. Desequilíbrio do balanço entre sistema imune e vírus latentemente existentes causado por terapia imunossupressora, infecção por HIV, ou outra forma de imunossupressão resulta em reativação viral e doença clínica. Deseguilíbrio grave de mediadores centrais do sistema imune, como ocorre durante sepse, pode induzi o paciente a um estado de imunossupressão. Sepse é definida como uma resposta inflamatória sistêmica que resulta de uma infecção. TNF-α, IL-1 e IL-6 mostraram-se importantes fatores na

patogênese da sepse. Neste trabalho, os pacientes com diagnóstico de infecção por CMV apresentaram níveis mais elevados de TNF- α e IL-1 β do que os pacientes sépticos sem infecção por CMV. Vários relatos indicam que TNF- α assume um papel importante na reativação de infecção por CMV por estimular a produção de proteínas imediatamente precoces responsáveis pela reativação de CMV $_3$.

Quanto ao fator de risco tratamento anti-rejeição após terapia adequada do 1º episódio de infecção e/ou doença por CMV a própria resposta inflamatória desencadeada pela rejeição associada a uma nova carga de imunossupressão dada no tratamento imunossupressor promovendo ao paciente um estado de maior imunossupressão 43.

Sendo identificados doador falecido e terapia anti-rejeição aguda após término de tratamento adequado do primeiro episódio de infecção e/ou doença por CMV como fatores de risco e tendo em vista os efeitos diretos e indiretos causado por este agente, sugerimos que os pacientes que apresentarem tais fatores de risco recebam profilaxia secundária para infecção por CMV ou sejam submetidos a uma monitorização mais rigorosa com antigenemia para CMV .

CONCLUSÕES

- √ Recidiva de infecção por CMV em nossa população de estudo foi um evento freqüente, porém encontrou-se dentro da média dos dados em literatura.
- √ Os fatores de risco para recidiva de doença por CMV identificados nesta população de estudo foram doador falecido e tratamento anti-rejeição após terapia adequada do 1º episódio de infecção e/ou doença por CMV, como já demonstrados em outros estudos.

- √ A população de estudo que recebeu terapia antiviral para infecção e/ou doença por CMV representou 13,37% de todos os transplantes de rim realizados em pacientes com idade igual ou superior a 18 anos no período entre janeiro de 2001 a dezembro de 2004, dados estes semelhantes a alguns trabalhos demonstrados em literatura.
- √ As principais manifestações clínicas apresentadas nesta população de estudo foram síndrome viral incompleta e CMV invasivo, sendo o sítio mais comum de infecção de doença invasiva o trato gastrointestinal.
- √ Dentre as principais complicações relacionadas ou associadas ao CMV, perda do enxerto foi a mais fregüente.
- √ Taxa de óbito associado ou relacionado ao CMV ou a complicações de seu tratamento antiviral nos primeiros 3 meses após término de terapia antiviral do primeiro episódio de infecção e/ou doença por CMV, mostrou um valor elevado quando comparado a outros trabalhos, sendo óbito associado a infecção e/ou doença por CMV de maior impacto em nosso estudo.
- √ Efeitos adversos relacionados ao tratamento para CMV ocorreram com grande freqüência em nossa população, sendo mais freqüente leucopenia do que plaquetopenia, resultado este que se mostrou elevado em relação a alguns trabalhos descritos em literatura.
- √ Sendo doador falecido e tratamento anti-rejeição após terapia adequada do 1º episódio de infecção e/ou doença por CMV identificados como fatores de risco para recidiva de doença por CMV sugere-se profilaxia antiviral secundária ou vigilância mais

rigorosa com antigenemia para CMV nos pacientes que apresentarem-se nestas condições.

ANEXO 1

FICHA DE TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR CMV

N° do transpl	ante:		
RG:	sexo	o: () masc. ()	fem. DI:/
Nome:	-	DN:	// idade: anos
Rım doador o	or vivo () HLA I () HLA II (cadáver () Obs.:) HLA III()(Obs.:
Etiologia da	IRC:		
Hemodialise'	?() sim () não Período:	meses	
	oneal? () sim () não Período:	m	eses
	?() sim () não () ignorado negativo?() sim () não () ig	morado	
C1088-IIIatCII	negativo? () siiii () nao () ig	gnorado	
Sorologias p	ré-transplante:		
Receptor	Resultado	Doador	Resultado
CMV IgG	() positivo () negativo	CMV IgG	() positivo () negativo
HIV	() positivo () negativo	HIV	() positivo () negativo
HCV	() positivo () negativo	HCV	() positivo () negativo
HBsAg	() positivo () negativo	HBsAg	() positivo () negativo
Outros		Outros	
Obs.:			
() Ciclospo Dose máx.: _ Foi suspenso	PRESSORES: orina Dose inicial: (de//até ?() sim () não data:	//	
() Predniso	ona Dose inicial: (de// at	(de//	_ até/)
Dose máx.: _	(de/ at	é/)	
() Azatiopi Dose máx.: _ Foi suspenso	rina Dose inicial: (de// ar ? () sim () não	(de//_ té//	até/)
() MMF Dose máx.: _ Foi suspenso	Dose inicial: (de// ar ? () sim () não	(de//_ té//)	até/)
() FK-506 Dose máx.: _ Foi suspenso	Dose inicial:(de//are	(de/_/_ té//)	até/)

() Rapamicina Dose inicial: (de / / até / /)							
() Rapamicina Dose inicial: (de// até///) Dose máx.: (de// até//)							
Foi suspenso? () sim () não () FTY Foi suspenso? () sim () não							
Recebeu terapia de indução? () sim () não							
Qual imunoss	upressor? () OKT3	() Thimoglobuling	a () RAD () outros				
Rejeição agud	a? () sim () não	nº total de RAC:					
Data da Biópsia renal	Resultado da Biópsia renal	Medicação administrada	Período				
//			dias até//				
//			dias dias até / /				
//			dias dias / /				
() Tratamento () Síndrome v () Síndrome v	viral incompleta	/células	<4000) q < 150.000)				
() Doença inv Qual sítio? □ esôfago □ estômage □ fígado □ intestino □ Pulmão □ Rim □ SNC □ Outros							

SINAIS E SINTOMAS DO CMV INVASIVO	
□ acolia fecal	□ coma
□ alteração de comportamento	□ convulsão
□ alteração do equilíbrio	□ desorientação
□ alteração do líquor	□ diarréia
☐ alteração das transaminases TGO TGP	
□ anúria	□ dispnéia
□ azia	☐ dor abdominal
□ cansaço aos esforços	☐ dor no enxerto
□ cefaléia	☐ dor retroesternal
☐ cianose de extremidades	☐ elevação da creatinina
□ colúria	□ epigastralgia
□ febre	□ ortopnéia
□ hematúria	□ taquicardia
□ HIC	□ taquipnéia
□ icterícia	□ tosse seca
□ mal-estar	□ tosse produtiva
□ náusea	□ vômitos
□ oligúria	□ outros
COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO CMV? () sim () não
□ abdômen agudo	□ oclusão intestinal
□ choque hipovolêmico	□ perda do enxerto
□ coma	☐ perfuração intestinal
□ encefalopatia hepática	□ peritonite
☐ hepatite fulminante	\square RAC
☐ infecção associada	☐ semioclusão intestinal
☐ infecção associada☐ Insuficiência respiratória aguda	□ sepse
\square outros	
Houve necessidade de cirurgia? () sim () não	
DIAGNÓSTICO:	
Antigenemia para CMV	
Data Resultado Data	Resultado

Data Resultado Data Resultado / / células / / células

PCR							
Data	Resulta	do	Data	,	Resultac	do	
/ /		células	/ /			células	
/ /		células	/	/		células	
EXAMES CC Endoscopia	OMPLEMEN	NTARES: //			_	/	_
Biópsia	N. (. 1	1 -	D 1/	1			
Data	Material		Result	ado			
//							
/							
<u>/</u>							
//							
() leucocitúr	révias ao di Hb basal: _ a (leuco ba enia (plaque elevada (c	agnóstico d) asal: eta basal: reatinina ba as (TGO ba maciça) usal:	_)	basal)	
() leucopeni() plaquetop() creatinina() transamin	a(a enia ases TGO _ ia	//_) (/_/_ (/_/_ T)	e CMV:	/)		

Líquor

/	Resultados	//	Resultados	//	Resultados
Células		Células		Células	
Proteína		Proteína		Proteína	
Glicose		Glicose		Glicose	
Neutr.		Neutr.		Neutr.	
Linfo		Linfo		Linfo	
Mono		Mono		Mono	
Eosin		Eosin		Eosin	
Basof		Basof		Basof	

Basot	B	asot	Basot	
TRATAMENT	0:		Peso:	Kg
Antiviral	Dose	Posologia	Período de Trata	amento
		1 22228		
Outras medidas	() substituio	ção de imunossup	unossupressor pressor	
 □ Leucopenia (I Valor mais alt □ Trombocitope Valor mais alt □ Anemia □ Nefrotoxicida □ Febre associac □ Toxicidade ne 	euco <4.000) erado mia (plaqueta erado duraç de Cr da ao antiviral europsíquica	duração(// <150.000) duraç (// ão dias Necessitou de l) ão dias) HD? () sim () não	
Houve recidiva	? () sim ()	não	Data da e	evidência://_
MANIFESTAÇA	ÃO CLÍNICA	DO CMV:		
() Síndrome vi	ral completa		ax ≥ 38 ^a C) enia (leuco<4000) openia (plq < 150.00 penia ar	00)

() Doença invasiva por CMV: Qual sítio? □ esôfago □ estômago □ figado □ intestino □ Pulmão □ Rim □ SNC □ Outros	
SINAIS E SINTOMAS DO CMV INVASIVO	
□ acolia fecal	□ coma
□ alteração de comportamento	□ convulsão
□ alteração do equilíbrio	□ desorientação
□ alteração do líquor	☐ diarréia
□ alteração das transaminases TGO TGP	☐ diminuição da diurese
□ anúria	□ dispnéia
□ azia	☐ dor abdominal
□ cansaço aos esforços	□ dor no enxerto
□ cefaléia	☐ dor retroesternal
□ cianose de extremidades	☐ elevação da creatinina
□ colúria	□ epigastralgia
□ febre	□ ortopnéia
□ hematúria	□ taquicardia
□ HIC	□ taquipnéia
□ icterícia	□ tosse seca
□ mal-estar	□ tosse produtiva□ vômitos
□ náusea	
□ oligúria	□ outros
COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO CMV? () sim () não
□ abdômen agudo	□ oclusão intestinal
□ choque hipovolêmico	□ perda do enxerto
□ coma	□ perfuração intestinal
□ encefalopatia hepática	□ peritonite
□ hepatite fulminante	□RAC
□ infecção associada	☐ semioclusão intestinal
☐ Insuficiência respiratória aguda	□ sepse
□ outros	
Houve necessidade de cirurgia? () sim () não	

Antigenemia para CMV

Data	Resultado	Data	Resultado
/	células	/	células
//	células	//	células
//	células	//	células
//	células	/	células

TRATAMEN	го:		Peso:	
Antiviral	Dose	Posologia	Período de Tratamento)
Outras medida	() substitu	iição de imunossuj	nunossupressor pressor	
□ Leucopenia (Valor mais a□ TrombocitopValor mais a□ Anemia	leuco <4.000) lterado lenia (plaqueta lterado dura ade Cr	duração (// a <150.000) duraç (/_/ ção dias Necessitou de) ão dias	m () não
☐ Toxicidade n	europsíquica			
Situação do pa		vo ra		
Δςς ·			n.	ata: / /

BIBLIOGRAFIA

1. Patel, R. & Paya, V. Infections in Organ Transplant Recipients. Clin Microbiol Reviews 1997; 10(1): 86-124

- 2. Boschiroli, A M. 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 2003: p. 6-7**
- **3.** Kutza, A S.T., Muhl, E., Hackstein, H., Kirchner, H., Bein, G. High Incidence of Active Cytomegalovirus Infection Among Septic Patients. **CID 1998**; **26: 1076-82**
- 4. Suassuna J H R, Leite L L, Villela L H C. Prevalence of cytomegalovírus infection in different patient groups of a urban university in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 1995; 28 (2): 105-108**
- **5.** Harris D. Riley, Jr., MD, Oklahoma City, Okla: History of the Cytomegalovirus. **Southern Medical Journal 1997; 90 (2): 184-190**
- Schnitzler M.A. A. Costs and consequences of cytomegalovirus disease. Am J Health-Syst Pharm 2003; 60 (Supl 8): S5-S8
- 7. Geddes C C, Church C C, Collidge T, McCruden E A B, Gillespie G, Matthews E, Hainmueller A, Briggs D. Manegement of cytomegalovirus infection by weekly surveillance after renal transplant: analysis of cost, rejection and renal function.

 Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1891-1898
- 8. Lowance D, Neumayer H H, Legendre C M, Squifflet J P, Kovarik J, Brennan P J, Norman D, Mendez R, Keating M R, Coggon G L, Crisp A, Lee I C. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. The New England Journal of Medicine 1999; 340 (19): 1462-1470
- 9. Ljungman, P., Paya, C. Definitions of Cytomegalovírus Infection and Disease in Transplant Recipients. **CID 2000; 34: 1094-7**
- 10. Goral S., Ynares C., Dummer S., and Helderman J.H. Acyclovir prophylaxis for cytomegalovirus disease in high-risk renal transplant recipients: Is it effective? Kidney International 1996; 50 (Suppl 57): S62-S65
- 11. Richard B. Freeman, Carlos Paya, Mark D. Pescovitz, Atul Humar, Ed Dominguez, Kenneth Washburn, Emily Blumberg, Barbara Alexandre, Nigel Heaton, and the Valganciclovir Solid Transplant Study Group. Risk Factors for Cytomegalovirus Viremia and Disease Developing after Prophylaxis in High-Risk Solid-Organ Transplant Recipients. Transplantation 2004; 78 (12): 1765-1773
- 12. Paya CV. Indirect effects of CMV in the solid organ transplant patient. **Transplant** Infect Dis 1999; 1 (Suppl 1): 8
- **13.** Rubin RH. The indirect effects of cytomegalovirus infection on the outcome of organ trransplantation. **JAMA 1989**; **261**: **3607**
- **14.** Künzle N., Petignat C., Francioli P., Vogel G., Seydoux C., Corpataux J. –M., Sahli R., and Meylan P. R. A. Preemptive treatment approach to cytomegalovirus (CMV) infection in solid organ transplant patients: relationship between compliance with the guidelines and prevention of CMV morbidity. **Transpl Infect Dis 2000**; **2: 118-126**
- **15.** Yang C. W., Kim Y. O., Kim Y. S., Kim S. Y., Moon I. S., Ahn H. J., Koh Y. B., and Bang B. K. Clinical course of cytomegalovirus (CMV) viremia with and without ganciclovir treatment in CMV-seropositive kidney transplant recipients. **Nephrology 1998; 18: 373-378**

- **16.** Smith, S. R., Butterly, D. W., Alexander, B. D., Greenberg, A. Viral Infections after Renal Transplantation. **Am J Kidney Dis 2001; 37 (4): 659-676**
- **17.** Abu-Nader, R. & Patel, R. Current Management Strategies for the Treatment and Prevention of Cytomegalovírus Infection in Solid Organ Transplant Recipients. **BioDrugs 2000**; **13 (3): 159-175**
- **18.** Razonable R. R., Rivero A., Rodriguez A., et al. Allograf rejection predicts the occorrence of late-oset cytomegalovirus (CMV) disease among CMV-mismatched solid organ transplant patients receiving prophylaxis with oral ganciclovir. **J Infect Dis 2001**; **184**: **1461**
- **19.** Irene G. Sia and Robin Patel. New Strategies for Prevention and Therapy of Cytomegalovirus Infection and Disease in Solid-Organ Transplant Recipients. **Clinical Microbiology Reviews 2000; 13 (1): 83-121**
- **20.** Siu C. W. D., Chan T. M., Li F. K., Choy B. Y., Lui S. L., Lo C. Y., Tang S., Lo W. K., and Lai K. N. Association Between Anti-Thymocyte Globulin Administration and Cytomegalic Virus Infection and/or CMV Disease in Cadaveric Renal Allograft Recipients. **Transplantation Proceedings 2000; 32: 1932-34**
- 21. Squifflet, J. P., and Legendre, C. The Economic Value of Valacyclovir Prophylaxis in Transplantation. The Journal of Infectious Diseases 2002; 186 (Suppl 1): \$116-22
- **22.** Guidelines. Treatment of Cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. **Nephrology 2004**; **9: S37-S40**
- 23. Alastair J.J. Wood, M.D. Ganciclovir. **NEJM 1996**; 335(10): 721-729
- **24.** Babel N., Gabdrakhmanova L., Juergensen J-S., Eibl N., Hoerstrup J., Hammer M., Rosenberg C., Hoeflich C., Frei U., Rohde F., Volk H-D., and Reinke P. Treatment of Cytomegalovirus Disease with Valganciclovir in Renal Transplant Recipients: A Single Center Experience. **Transplantation 2004**; **78 (2): 283-285**
- 25. Noble S., and Faulds D. Ganciclovir, An Update of its Use in the Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients. Drugs 1998; 56 (1): 115-146
- **26.** Turgeon N., Fishman J. A., Doran M., Basgoz N., Tolkoff-Rubin N. E., Cosimi A. B., Rubin R. H. Prevention of recurrent cytomegalovirus disease in renal and liver transplant recipients: effect of oral ganciclovir. **Transplant Infectious Diseases 2000**; **2: 2-10**
- 27. Falagas M. E. and Snydman D. R. Recurrent Cytomegalovirus Disease in Solid-Organ Transplant Recipients. Transplantation Proceedings 1995; 27 (5 Suppl 1): p 34-37
- **28.** Sawyer M. D., Mayoral J. L., Gillingham K. J., Kramer M. A., Dunn D. L. Treatment of Recurrent Cytomegalovirus Disease in Patients Receiving Solid Organ Transplants. **Archives of Surgery 1993**; **128**: **165-169**
- 29. Hibberd P. L., Tolkoff-Rubin N. E., Cosimi A. B., Schooley R. T., Isaacson D., Doran M., Delvechio A., Delmonico F. L., Auchincloss H. Jr, Rubin R. H. Symptomatic cytomegalovirus disease in the cytomegalovirus antibody seropositive renal transplant recipient treated with OKT3. Transplantation 1992; 53 (1): 68-72
- **30.** Humar A, Uknis M., Carlone-Jambor C., Gruessner R. W., Dunn D. L., and Matas A. Cytomegalovírus disease recurrence after ganciclovir treatment in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. **Transplantation 1999; 67 (1): 94-97**

- **31.** Walker D. P., Longson M., Mallick N. P., Johnson R. W. G. A prospective study of citomegalovirus and herpes simplex virus disease in renal transplant recipients. **J Clin Pathol 1982; 35: 1190-1193**
- **32.** Gabardi S., Magee C. C., Baroletti S. A., Powelson J. A., Cina J. L., and Chandraker A. K. Efficacy and Safety of Low-Dose Valganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in Renal Transplant Recipients: A Single-Center, Retrospective Analysis. **Pharmacotherapy 2004**; **24 (10)**: **1323-1330**
- **33.**Leroy F., Sechet A., Ayache A. R., Thierry A., Belmouaz S., desport E, Bauwens M., Bridoux F., Touchard G. Cytomegalovirus prophylaxis with intravenous polyvalent immunoglobulin in high-risk renal transplant recipients. **Transplant Proc 2006**; **38 (7): 2324-6**
- **34.** Akalin E., Sehgal V., Ames S., Hossain Sabera, Daly L., Barbara M. and Bromberg J. S. Cytomegalovirus Disease in High-Risk Transplant Recipients Despite Ganciclovir or Valganciclovir Prophylaxis. **American Journal of Transplantation 2003: 3: 731-735**
- **35.** Kuypers D. R. J., Evenepoel P., Maes B. D., Coosemans W., Pirenne J., and Vanrenterghem Y. F. Ch. Role of Immunosuppressive Drugs in the Development of Tissue-Invasive Cytomegalovirus Infection in Renal Transplant Recipients. **Transplantation Proceedings 2002; 34: 1164-1170**
- **36.** Sagedal S., Nordal K. P., Hartmann A., Degré M., Holter E., Foss A., Osnes K., Leivestad T., Fauchald P., and Rollag H. A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. **Transplantation 2000; 70 (8): 1166-1174**
- **37.**Hodson E. M., Jones C. A., Webster A. C., Strippoli G. F. M., Barclay P. G., Kable K., Vimalachandra D., Craig J. C. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. **The Lancet 2005**; **365**: **2105-2115**
- **38.** Sia I. G. and Patel R. New Strategies for Prevention and Therapy of Cytomegalovirus Infection and Disease in Solid-Organ Transplant Recipients. Clinical Microbiology Reviews 2000; 13 (1): 83-121
- **39.** Wood A. J. J. Ganciclovir. NEJM 1996; 335 (10): 721-729
- 40. Dunn D. L., Mayoral J. L., Gillingham K. J., Loeffler C. M., Brayman K. L., Kramer M. A., Erice A., Balfour H. H., Jr., Fletcher C. V., Bolman R. M., Matas A. J., Payne W. D., Sutherland D. E. R., and Najarian J. S. Treatment of invasive cytomegalovirus disease in solid organ transplant patients with ganciclovir. Transplantation 1991; 51 (1): 98-106
- **41.** Fellay J., Venetz J.-P, Aubert J. –D., Seydoux C., Pascual M., and Meylan P. R. A. Treatment of Cytomegalovirus Infection or Disease in Solid Organ Transplant Recipients With Valganciclovir. **Transplantation Proceedings 2005; 37: 949-951**
- **42.** Paya C., Humar A., Dominguez E., Washburn K., Blumberg E., Alexander B., Freeman R., Heaton N., Pescovitz M. D., on behalf of the Valganciclovir Solid Organ Transplant Study Group. Efficacy and Safety of Valganciclovir vs. Oral Ganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. **American Journal of Transplantation 2004; 4: 611-620**
- **43.** Vathsala A. Preventing Renal Transplant Failure. **Ann Academy Med Singapure 2005**; **34 (1)**: **36-43**

Livros Grátis

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

Milhares de Livros para Download:

<u>Baixar</u>	livros	de	Adm	inis	tra	ção

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