

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	2
OBJETIVOS.....	2
CRITÉRIOS DE ADMISSÃO.....	2
FLUXOGRAMA.....	2
ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES.....	3
CONCEITO	3
DEFINIÇÕES	3
DIAGNÓSTICO	4
PREVENÇÃO	5
TRATAMENTO	6
MEDICAMENTOS.....	7
EFEITOS COLATERAIS DAS MEDICAÇÕES	8
RESISTÊNCIA AO GANCICLOVIR.....	9
CRITÉRIO DE SAÍDA DO PROTOCOLO.....	11
MONITORAMENTO	11
CONFLITOS DE INTERESSE.....	11
REFERÊNCIAS.....	12
SIGLAS	13
HISTÓRICO DAS VERSÕES.....	13

INTRODUÇÃO

A infecção por citomegalovírus (CMV) é a principal complicação infecciosa pós-transplante renal, com elevado risco de falha de aloenxerto e morbimortalidade. A incidência sem profilaxia é de 20 a 60% nos transplantes em geral, reduzindo-se para 5% com a instituição da abordagem específica.

OBJETIVOS

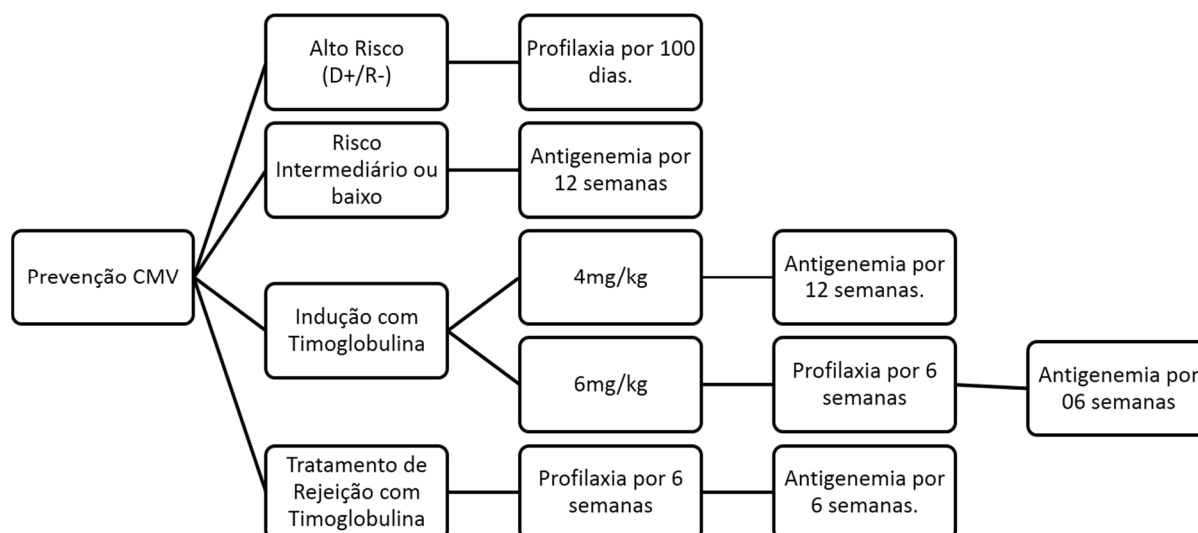
Auxiliar na condução dos casos suspeitos ou confirmados de infecção por CMV e nas estratégias de prevenção após o transplante renal. Para otimizar os resultados, o diagnóstico oportuno e o tratamento precoce são essenciais.

CRITÉRIOS DE ADMISSÃO

Pacientes submetidos a transplante renal, em acompanhamento ambulatorial ou hospitalar no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC).

FLUXOGRAMA

Profilaxia de infecção por CMV:



ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES

Médico	<ul style="list-style-type: none">– Abordar a condução de casos suspeitos ou confirmados de infecção por CMV.– Realizar estratégias de prevenção de infecção por CMV após transplante renal.– Realizar acompanhamento clínico, laboratorial e de imagem para ajustes na imunossupressão caso seja necessário.
Enfermeiro	<ul style="list-style-type: none">– Administrar medicamentos conforme prescrito pelo médico.

CONCEITO

A primo-infecção por CMV ocorre em 70 a 90% da população adulta e geralmente é assintomática. O vírus se torna latente, mas é reativado com frequência e pode causar doença em receptores de transplante renal com sorologia positiva no contexto da imunossupressão (ISS). Pode haver primo-infecção quando o doador tem sorologia positiva e o receptor, negativa (D+/R-).

FATORES DE RISCO

O status sorológico é o principal marcador prognóstico para o risco de infecção no longo prazo:

- Doador (D) positivo - Receptor (R) negativo (D+/R-): alto risco.
- Receptor positivo (R+): risco Intermediário.
- Doador negativo - Receptor negativo (D-/R-): baixo risco.

Outros fatores de risco: uso de anticorpos depletors de linfócitos, transplante rim-pâncreas, rejeição aguda e seu tratamento, fatores relacionados ao receptor (idade, comorbidades, desenvolvimento de neutropenia).

DEFINIÇÕES

- Infecção ativa: não há sintomas da doença, porém há evidências de replicação viral – o que a diferencia da latência. Deve ser tratada.
- Doença por CMV – existem duas formas de apresentação:
 - Síndrome clínica, com replicação viral, e presença de sintomas e alterações laboratoriais: febre, astenia, mialgia, leucopenia, plaquetopenia e alterações de enzimas hepáticas.
 - Doença invasiva, com evidências de inclusão viral em células do trato gastrointestinal, fígado, rim, pulmão, medula óssea, sistema nervoso central (SNC), retina ou pâncreas.
- Reinfecção: infecção por cepa distinta de CMV em relação à original.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

- Reativação: infecção por cepa indistinguível da anterior.
- Recorrência: nova infecção em paciente que apresentou episódio documentado anteriormente e no qual não houve detecção do vírus por intervalo superior a quatro semanas.

DIAGNÓSTICO

Baseia-se na história clínica e testes diagnósticos. Os mais utilizados são os métodos de detecção de DNA ou partículas virais, reação em cadeia de polimerase (PCR) e antigenemia.

Manifestações Clínicas

Pode se manifestar por sinais e sintomas gerais como febre, mal-estar, leucopenia, plaquetopenia; e também por sinais e sintomas dos efeitos diretos decorrentes da atuação do vírus sobre os sistemas específicos, como pneumonia, encefalite, retinite e doença gastrointestinal.

Além disso, ocorrem efeitos indiretos como o aumento de infecções secundárias (pneumocistose, outros herpes vírus), diabetes, doença linfoproliferativa, rejeição aguda, alterações vasculares crônicas, disfunção crônica do enxerto, fibrose intersticial e atrofia tubular renal.

Exames complementares

Pré-transplante:

- Sorologia do doador e do receptor: o status sorológico é preditor do risco. Se o receptor ou doador forem soronegativos na avaliação inicial e existir um grande intervalo de tempo, torna-se necessário repetir o exame.

Pós-transplante:

- A sorologia não tem papel na investigação, pois a positividade é de aparecimento tardio, e considerá-la pode atrasar o tratamento.
- Antigenemia para fosfoproteína 65: antígeno tardio identificado no citoplasma de leucócitos por imunofluorescência. Teste semiquantitativo de execução fácil, barato e útil para o diagnóstico de doença invasiva, terapia preemptiva e monitorização. Um número elevado de células se correlaciona melhor com a doença, embora esta possa ocorrer na ausência ou com baixa contagem de células (p.ex., no acometimento gastrointestinal). As desvantagens são a falta de padronização, a estabilidade da amostra por apenas oito horas, a redução da sensibilidade com neutropenia ($< 1000/\text{mm}^3$) e a necessidade de equipe treinada. Valor para diagnóstico: > 4 células.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

- PCR no sangue, plasma, líquido, líquido ocular ou vítreo: usado para diagnóstico, terapia preemptiva e monitorização. A carga viral tem alto poder preditivo de doença, existe padronização internacional em unidades internacionais por mililitro. É mais sensível do que a antigenemia (inclusive para doença do trato gastrointestinal e neutropenia). Amostras podem ser armazenadas por períodos maiores, mas necessita maior tempo para realização. Não há limites que diferenciam entre infecção latente, ativa e doença por CMV, devendo ser utilizado o julgamento clínico. A observação da tendência da carga é mais importante do que o valor absoluto, especialmente nas baixas contagens. O ponto ótimo de corte se situa entre 2000 e 5000 cópias por mililitro (no valor de 5000 cópias, a sensibilidade situa-se em 86% e especificidade em 87%). Valor para diagnóstico: > 2000 cópias/ml.
- Genotipagem: utilizada em casos suspeitos de resistência ao tratamento padrão (ver "[Resistência ao Ganciclovir](#)").
- Doença invasiva: o exame histopatológico com detecção de inclusões e antígenos virais em material biopsiado é o método preferencial para o diagnóstico – exceto para SNC e retina, considerando-se o maior risco do procedimento e a eficiência de outras formas de investigação. A sensibilidade da histopatologia é variável e pode ser aumentada por testes imuno-histoquímicos com anticorpos. O resultado pode ser demorado, por isso deve-se solicitar antigenemia ou PCR para auxílio na decisão terapêutica.
 - Na doença gastrointestinal pode haver carga viral baixa ou indetectável. A cultura do material tem papel limitado e pode revelar apenas latência, mas pode ser útil no diagnóstico.
 - O acometimento do SNC é raro e a detecção viral em líquido representa citomegalovirose doença, que deve ser tratada.
 - O acometimento retiniano é diagnosticado pelo exame oftalmológico.

PREVENÇÃO

PROFILAXIA UNIVERSAL

- Administração de antiviral em doses profiláticas para os pacientes em risco. Geralmente, é iniciado precocemente (no sétimo dia do pós-operatório). No HC, utiliza-se o ganciclovir, em administração endovenosa (EV). Uma opção mais cômoda é a formulação oral de valganciclovir, não padronizada no HC, para pacientes que preferam arcar com o custo.
- As desvantagens são a exposição prolongada à droga (com risco de efeitos colaterais e de selecionar o CMV resistente) e a maior ocorrência de CMV tardio.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

- Essa infecção tardia por CMV, de incidência aumentada na profilaxia universal, tem fatores determinantes que parecem se relacionar à imunossupressão e à ausência de uma resposta imune específica. Tem maior incidência nos pacientes de alto risco (D+/R-), com tempo prolongado de profilaxia, imunossupressão elevada e rejeição do enxerto.

TRATAMENTO PREEMPTIVO

- Consiste no tratamento da infecção ativa para diminuir a progressão para síndrome e doença invasiva por CMV.
- Baseia-se na monitorização semanal da viremia (com antigenemia ou PCR) a partir do sétimo dia do pós-operatório e no tratamento em caso de viremia positiva. Permite menor exposição à droga e menor risco de doença tardia. Contudo, a exposição à viremia é mais frequente e os efeitos indiretos da infecção sobre o enxerto e o paciente são preocupantes. Há poucos estudos determinando valores limites para determinar intervenção.
- A ocorrência de desfechos desfavoráveis, como rejeição aguda, perda do enxerto e mortalidade, mostra-se semelhante nas duas modalidades de prevenção.

PROFILAXIA SECUNDÁRIA

- A transição de dose completa de antiviral para doses reduzidas é realizada após resolução clínica e ausência de viremia por CMV em duas amostras de PCR com 2 semanas de intervalo.

TRATAMENTO

DOENÇA LEVE OU MODERADA

- Ganciclovir.
- Valganciclovir, se disponível, por maior aderência e comodidade.
- A conversão entre as duas drogas pode ser realizada sem interrupção.

DOENÇA GRAVE (INVASIVA):

- → Ganciclovir.
- Curso mínimo de duas semanas (21 dias, se doença invasiva).
- Manter até 7 dias após a negatificação da antigenemia (o que minimiza recorrência e resistência).

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

- A monitorização deverá ser semanal.
- Fatores de risco que indicam tratamento prolongado:
 - sorologia negativa no início da viremia,
 - carga viral e imunossupressão elevadas,
 - doença gastrointestinal invasiva.
- Avaliar redução da imunossupressão com micofenolato e azatioprina.

DOENÇA RECORRENTE

- → Ganciclovir
- Avaliar a redução da imunossupressão.
- Fatores de risco:
 - primo-infecção por CMV,
 - doador falecido,
 - carga viral inicial elevada,
 - redução lenta da carga viral,
 - acometimento de diversos órgãos,
 - tratamento simultâneo de rejeição,
 - imunossupressão elevada,
 - doença gastrointestinal.

MEDICAMENTOS

- A seleção do antiviral é determinada pela gravidade da doença, carga viral inicial, grau de comprometimento renal, fatores socioeconômicos e tolerância à via oral.
- O valganciclovir fica como segunda opção por não ser disponível no hospital, possuir alto custo para aquisição pelo paciente, não ser indicado nos casos mais graves de doença invasiva ou recorrente e nem nos pacientes com função renal acentuadamente comprometida; e por ter limitação nos pacientes sem possibilidade de receber medicação por via oral.
- A dose deve ser corrigida para a função renal. A maioria dos estudos usou a fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{Depuração de creatinina sérica} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso (Kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad [\times 0,85 \text{ (se paciente mulher)}]$$

Tabela 1 - Dose e ajuste para função renal nas doses de GANCICLOVIR intravenoso:

Clearance de creatinina (ml/min)	Dose de tratamento e posologia		Dose de profilaxia e posologia	
	Dose	Posologia	Dose	Posologia
> 70	5 mg/kg	12/12 h	5mg/kg	24/24h
50 a 69	2,5 mg/kg	12/12 h	2,5mg/kg	24/24h
25 a 49	2,5 mg/kg de	24/24 h	2,5mg/kg	24/24h
10 a 50	1,25 mg/kg	24/24 h	0,625mg/kg	24/24h
< 10	1,25 mg/kg	3 vezes por semana	0,625mg/kg	3 vezes por semana

- Diluição: cloreto de sódio a 0,9%, ringer-lactato ou glicose a 5%. A dose de 5 mg/kg deve ser diluída em 100 ml e infundida em pelo menos uma hora (na concentração máxima de 10 mg/ml).
- Interações medicamentosas: outros medicamentos nefrotóxicos (ciclosporina, anfotericina B, sulfametoxazol-trimetoprim) aumentam os riscos de mielotoxicidade e nefrotoxicidade. A associação de ganciclovir e imipenem está ligada a aumento do risco de convulsão.
- Outras recomendações: mulheres em idade fértil e homens, em uso de ganciclovir, devem receber recomendação de contracepção. Em pacientes do sexo masculino, estende-se o uso de método de barreira por até 90 dias após o término do uso. Ganciclovir na gestação: categoria C.
(Não há estudos conclusivos em seres humanos. Em experimentos animais ocorreram alguns efeitos adversos no feto. O benefício potencial do produto pode justificar o risco potencial durante a gravidez).

Tabela 2 - Dose e ajuste para função renal nas doses de VALGANCICLOVIR:

Clearance de creatinina (ml/min)	Dose de tratamento e posologia		Dose de profilaxia e posologia	
	Dose	Posologia	Dose	Posologia
> 60	900 mg	12/12 h	900 mg	24/24 h
40 a 59	450 mg	12/12 h	450 mg	24/24 h
25 a 39	450 mg	24/24 h	450 mg	48/48 h
10 a 24	450 mg	48/48 h	450 mg	2 vezes por semana
< 10	Não utilizar			

EFEITOS COLATERAIS DAS MEDICAÇÕES

- Supressão medular e insuficiência renal são os mais comuns.
- Hemograma e função renal devem ser realizados com frequência para monitoramento.
- Manejo:
 - Evitar redução de dose ou suspensão devido a leucopenia para evitar o risco de resistência. Avaliar outras causas, como uso concomitante de sulfametoxazol-trimetoprim ou

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

micofenolato, ou como a própria infecção por CMV.

- Uso de fator estimulador de colônia de granulócitos e de transfusões pode ser considerado.
- Não é recomendável utilizar a droga se houver alterações laboratoriais pronunciadas (número de neutrófilos < 500 células/mm³ ou taxa de hemoglobina < 8 g/dl ou de plaquetas < 25000 /mm³), exceto nas situações em que os possíveis benefícios superem os riscos.
- Ajustar dose para função renal e evitar drogas nefrotóxicas.

RESISTÊNCIA AO GANCICLOVIR

- Essa suspeita surge quando há ausência de melhora após quatro semanas com o tratamento na dose adequada em pacientes com fatores de risco para resistência.
- A genotipagem é o método de diagnóstico, porém pouco disponível no nosso meio. Os métodos tradicionais de pesquisa de resistência não são aplicáveis devido ao baixo rendimento de culturas e ao elevado tempo necessário para seu isolamento.
- Os marcadores sugestivos incluem
 - carga viral crescente,
 - carga viral de rebote, e
 - carga viral persistentemente elevada após 2 semanas com doses adequadas de ganciclovir.
- Os fatores de risco são:
 - elevado tempo de exposição a antivirais (média de cinco meses),
 - pacientes com replicação viral ativa (D+/R-),
 - imunossupressão elevada,
 - doses inadequadas de antivirais em longo prazo, frequentemente em contexto de função renal flutuante.
- A incidência de resistência com uso de profilaxia está em torno de 0 a 3% e não parece estar relacionada ao tempo de profilaxia.
- O mecanismo de resistência é a mutação dos genes da quinase UL97 e da DNA polimerase UL54, que codificam proteínas responsáveis pela resistência ao ganciclovir. A mutação da quinase UL97 responde por 90% dos casos e não confere resistência cruzada a cidofovir e foscarnet
- Para o manejo, devem ser avaliados:
 - Aumento da dose de ganciclovir em 25 a 50% (até 10 mg/kg de 12/12h).
 - Redução da imunossupressão (micofenolato: redução de 50%).
 - Substituição de micofenolato ou inibidor de calcineurina por inibidor da mTOR.
 - Substituição de ganciclovir por foscarnet.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

Tabela 3 - dose e ajuste para função renal de FOSCARNET:

Depuração de creatinina/peso (ml/min/kg)	Dose de tratamento e posologia		Dose de profilaxia e posologia	
> 1,4	60 mg/kg	8/8 h	90mg/kg	24/24 h
> 1 a 1,4	45 mg/kg	8/8 h	70mg/kg	24/24 h
> 0,8 a 1,0	50 mg/kg	12/12 h	50mg/kg	24/24 h
> 0,6 a 0,8	40 mg/kg	12/12 h	80mg/kg	48/48 h
> 0,5 a 0,6	60 mg/kg	24/24 h	60mg/kg	48/48 h
> 0,4 a 0,5	50 mg/kg	24/24 h	50mg/kg	48/48 h
< 0,4	Não utilizar			

- Diluição: cloreto de sódio a 0,9% ou glicose a 5%. A concentração em veia periférica deve ser inferior a 12 mg/ml. Não deve ser administrado rapidamente ou em *bolus*.
 - 90 mg/kg: em duas horas de infusão,
 - 60 mg/kg: uma hora,
 - 40 mg/kg: uma hora de infusão).
- Precauções:
 - Hidratação antes da medicação: é recomendada a infusão de 750 a 1000 ml de SF0,9% ou SGI5% antes da primeira infusão. Nas infusões subsequentes, deve ser administrado volume semelhante (pode ser reduzido para 500 ml para casos de dose de 40 a 60 mg/kg de foscarnet ou a critério médico).
 - Não administrar na mesma via de outras drogas (incompatível com anfotericina B, soluções com cálcio ou elevada concentração de glicose).
 - Foscarnet na gestação: categoria C.
(não há estudos conclusivos em seres humanos. Em experimentos animais ocorreram alguns efeitos adversos no feto. O benefício potencial do produto pode justificar o risco potencial durante a gravidez).

CRITÉRIO DE SAÍDA DO PROTOCOLO

Pacientes transplantados renais sem sinais, sintomas e alterações laboratoriais que sugiram infecção por CMV e que não estejam em período elegível para manejo preventivo.

MONITORAMENTO

Taxa de internação hospitalar por infecção relacionada ao CMV.

Taxa de reinfecção.

Taxa de doença invasiva por CMV.

Taxa de resistência ao tratamento padrão.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os participantes declaram não haver conflito de interesse

REFERÊNCIAS

Caliendo AM. Overview of diagnostic tests for cytomegalovirus infection. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA (Acesso em 20 de junho de 2016).

Kasike BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, Green MD, Jha V, Josephson MA, Kiberd BA, Kreis HA, McDonald RA, Newmann JM, Obrador GT, Vincenti FG, Cheung M, Earley A, Raman G, Abariga S, Wagner M, Balk EM; Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney International*. 2010;77(4):299-311.

Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A; Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333-60.

Kotton CN; Management of Cytomegalovirus Infection in Solid Organ Transplantation. *Nature Reviews Nephrology*, Vol. 6, 2010, pp. 711-721.

Owers DS, Webster AC, Strippoli GFM, Kable K, Hodson EM. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.

SANTOS, Carlos A. Q.; VELLA, John; BRENNAN, Daniel C Kidney transplantation in adults: Clinical manifestations, diagnosis, and management of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients Literature review current through: Feb 2021. | This topic last updated: Jun 16, 2020. Disponível em <http://uptodate.com/online> Acesso em 11/03/2021

Vella J, Bennett WM, Brennan DC. Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA (Acesso em 20 de junho de 2016).

SIGLAS

CMV	Citomegalovírus
EV	Via endovenosa
HC	Hospital das Clínicas da UFMG
mTOR	mechanistic target of rapamycin
PCR	Reação em cadeia de polimerase
SNC	Sistema nervoso central

HISTÓRICO DAS VERSÕES

1ª versão

- **Elaborada** em julho de 2016 por: Felipe Aparecido Pereira Veloso.
- **Avaliada** em: dezembro de 2016 por: Jenaine Oliveira Paixão.
- Responsável técnico: José Gonçalves de Araújo Júnior.
- **Aprovada** em dezembro de 2016 por: Andréa Maria Silveira, gerente de Atenção à Saúde e diretora técnica.

2ª versão

- **Elaborada** em: novembro de 2020 por: Simone Costa Oliveira Nascimento.
- **Avaliada** em novembro de 2020 por: Jenaine Oliveira Paixão.
- Responsável técnico: José Gonçalves de Araújo Júnior.
- **Aprovada** em julho de 2021 por: Alexandre Rodrigues Ferreira, gerente de Atenção à Saúde e diretor técnico.