

Tema: Infecção pelo citomegalovírus no transplante hepático

Versão Nº 01

Protocolo Nº 279

1ª Versão: setembro de 2021

Atualização: N/A

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	2
OBJETIVO.....	2
CRITÉRIOS DE ADMISSÃO.....	2
FLUXOGRAMA	2
ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES.....	3
DEFINIÇÕES	3
FATORES DE RISCO E ESTRATIFICAÇÃO.....	3
DIAGNÓSTICO.....	4
PREVENÇÃO DA DOENÇA.....	5
TRATAMENTO	6
CRITÉRIO DE SAÍDA DO PROTOCOLO	7
MONITORAMENTO	7
CONFLITOS DE INTERESSE	7
REFERÊNCIAS.....	8
SIGLAS	8
HISTÓRICO DAS VERSÕES.....	9

INTRODUÇÃO

A infecção pelo citomegalovírus (CMV) e a síndrome clínica da citomegalovirose constituem a infecção oportunista mais comum nos transplantados de órgãos sólidos. Elas podem causar efeitos diretos e indiretos nesses pacientes, sendo causa importante de mortalidade e morbidade pós-transplante. Sem estratégias para prevenção, a infecção tipicamente ocorre nos primeiros três meses após o transplante.

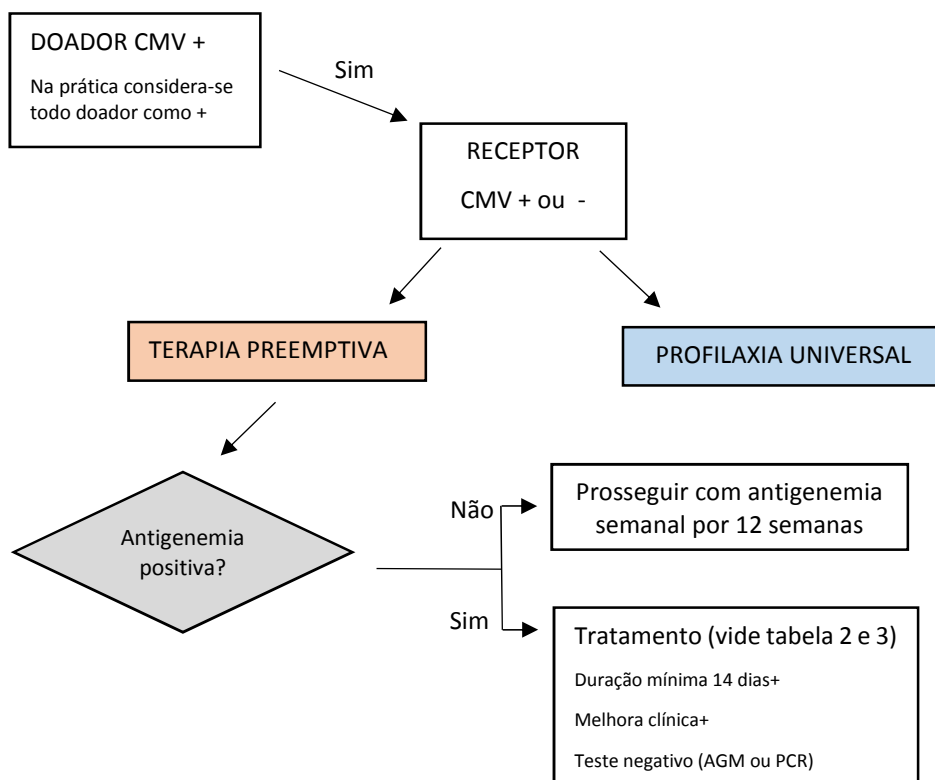
OBJETIVO

Fornecer recomendações para prevenção, rastreamento, diagnóstico e tratamento da citomegalovirose nos pacientes transplantados hepáticos.

CRITÉRIOS DE ADMISSÃO

Pacientes candidatos a transplante e transplantados hepáticos acompanhados na instituição.

FLUXOGRAMA



ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES

A estratificação de risco dos pacientes e a indicação do tratamento competem à equipe médica do Transplante Hepático. A infraestrutura para o diagnóstico, que inclui a realização da antigenemia; e para o tratamento, com disponibilidade das medicações e meios para sua aplicação, são de responsabilidade da instituição.

DEFINIÇÕES

- Infecção por CMV: presença de replicação viral em tecidos, sangue e em outros fluidos corporais, independentemente de sintomatologia.
- Doença por CMV: infecção acompanhada de sinais e sintomas clínicos. Manifestada como síndrome viral sistêmica ou doença tissular invasiva. A síndrome sistêmica representa 60% dos casos e cursa com febre, mal-estar, linfocitose atípica, leucopenia ou neutropenia, trombocitopenia e elevação de enzimas hepáticas. A doença tissular invasiva pode acometer qualquer órgão, sendo a infecção do TGI a mais comum (até 70% dos casos de invasão tissular no transplante hepático).

FATORES DE RISCO E ESTRATIFICAÇÃO

O principal fator de risco para o desenvolvimento de doença no pós-transplante é a imunidade específica ao CMV, avaliada pela sorologia no pré-transplante (IgG anti-CMV). Baseando-se na sorologia dos candidatos e de seus respectivos doadores define-se a categoria de risco de desenvolvimento da doença.

Tabela 1 – risco de infecção pelo CMV de acordo com status sorológico de IgG anti-CMV do paciente e doador:

Categoria de risco	Doador	Receptor
Baixo risco	–	–
Risco moderado	– ou +	+
Alto risco	+	–

- Idealmente, todos os doadores e receptores devem ser testados com sorologia IgG anti-CMV antes do transplante.
- Receptores com sorologia negativa em avaliação inicial devem ser testados novamente imediatamente antes do transplante.
- Transfusões sanguíneas recentes, uso de imunoglobulina ou outros produtos derivados do sangue devem ser considerados na interpretação da sorologia, pois podem acarretar resultados sorológicos falso-positivos.

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).

- Doadores ou receptores com resultados limítrofes ou indeterminados devem receber o status sorológico de maior risco com a finalidade de tratamento preventivo.

DIAGNÓSTICO

- Os métodos laboratoriais para detecção de CMV pós-transplante são:
 - **Testes moleculares para detecção do DNA viral:** são os métodos preferenciais para diagnóstico de replicação viral em amostras clínicas, auxiliando no rápido diagnóstico da infecção e doença, guiando o início e manutenção da terapia viral e monitorizando a resposta ao tratamento. As amostras são coletadas com anticoagulantes (não heparina) e o valor de referência depende da técnica utilizada. A cinética da replicação viral, medida pela taxa de aumento da carga viral, é igualmente importante como marcador do risco de doença.
 - **Antigenemia:** a detecção de antígenos virais pela antigenemia é um método semiquantitativo, que estima a carga viral. Neutrófilos citocentrifugados aplicados em esfregaço são incubados com anticorpos monoclonais, marcados com fluorescência antiproteína pp65, relacionada à replicação viral. A sensibilidade é de 90%. O *cut-off* não é definido. Nos pacientes pós-transplante, considera-se marcador de replicação e infecção ativa a identificação de qualquer valor de células positivas. Resultados positivos com poucas células (< 2 células/100 ou < 4 células/200) exigem a repetição do exame em 2 dias. Pacientes leucopênicos não devem ser submetidos a esse exame pela escassez de material para análise (leucócitos < 1000). É um método alternativo aos testes moleculares para rastreamento e diagnóstico de infecção pós-transplante.
 - **Histopatologia:** padrão-ouro para diagnóstico definitivo da doença tissular invasiva. Requer um procedimento invasivo para obtenção de amostras. Pode ser necessária quando a doença por CMV é suspeitada, mas a detecção do vírus no sangue é negativa como, por exemplo, no acometimento do trato gastrointestinal.
- O diagnóstico da síndrome viral deve ser sustentado pela evidência de replicação viral no sangue (idealmente por testes moleculares).
- Os testes moleculares podem ser usados como métodos alternativos de identificação de doença tissular invasiva, quando o risco de realização de procedimentos invasivos para obtenção de material para histopatologia for proibitivo. Entretanto, um resultado negativo não exclui presença de doença tissular invasiva, especialmente em receptores CMV IgG + com doença gastrointestinal.
- O diagnóstico de doença tissular invasiva deve ser idealmente confirmado por histopatologia.

- A sorologia IgG e IgM para CMV não deve ser usada como método diagnóstico de infecção no pós-transplante.

PREVENÇÃO DA DOENÇA

- As principais estratégias de prevenção da doença no pós-transplante são a profilaxia universal e o tratamento preemptivo.
 - Profilaxia universal: consiste na administração de antivirais imediatamente após o transplante para todos os pacientes considerados de risco para a doença pelo CMV, por um período de tempo determinado.
 - Terapia preemptiva ou pré sintomática: implica na administração de antivirais após o transplante para pacientes assintomáticos com evidência de replicação viral, antes do aparecimento da doença pelo CMV.
- Ambas as estratégias podem ser empregadas nos receptores de risco moderado e alto, com eficácia semelhante. A escolha da estratégia dependerá da logística de suporte da mesma.

Tabela 1 – Esquemas de prevenção e drogas:

<u>Categoria de risco</u>	Profilaxia universal	Terapia preemptiva
Alto risco e risco moderado	Ganciclovir IV ou valganciclovir VO (por 3 meses)	Antigenemia ou teste molecular semanal por 12 semanas pós transplante e, se positivo, tratar com ganciclovir IV ou valganciclovir VO até 7 dias após um resultado de antigenemia negativo ou negativação da carga viral nos testes moleculares.

⇒ O valganciclovir não é padronizado para uso no HC, mas pode ser uma preferência do paciente no tratamento ambulatorial por causa da sua administração por via oral. O medicamento não é disponibilizado pelo HC.

Tabela 2 – Dose de ganciclovir venoso, considerando o clearance de creatinina (CICr):

CICr (ml/min)	Profilaxia	Tratamento
>70	5 mg/Kg - 24/24 h	5 mg/Kg - 24/24 h
50-69	2,5 mg/Kg - 24/24 h	2,5 mg/Kg - 24/24 h
25-49	1,25 mg/kg - 24/24 h	2,5 mg/kg - 24/24 h
10-24	0,625 mg/Kg - 24/24 h	1,25 mg/Kg - 24/24 h
<10	0,625 mg/Kg - 3X/semana após hemodiálise	1,25 mg/Kg - 3X/semana após hemodiálise

Tabela 3 – Dose de valganciclovir oral, considerando o clearance de creatinina (ClCr):

ClCr (ml/min)	Profilaxia	Tratamento
>70	900 mg - 24/24 h	900 mg -12/12 h
50-69	450 mg - 24/24 h	450 mg -12/12 h
25-49	450 mg a cada 2 dias	450 mg - 24/24 h
10-24	450 mg 2X por semana	450 mg a cada 2 dias
<10	100 mg 3X por semana após a hemodiálise	200 mg 3X por semana após a hemodiálise

- Não é necessária a monitorização da replicação viral durante a realização de profilaxia universal.
- A profilaxia secundária após o tratamento preventivo não é recomendada de rotina. Considerar apenas nos pacientes de alto risco, como os com imunossupressão potente; e naqueles com alto risco de complicações no caso de recorrência da infecção.
- Considerar reiniciar tratamento preventivo (profilaxia ou tratamento preemptivo) por 1 a 3 meses em casos de tratamento de rejeição com anticorpos antilinfócitos, doses altas de corticosteróides ou plasmaférese.

TRATAMENTO

- As medicações de escolha para tratamento são o ganciclovir venoso ou valganciclovir oral, nas doses relacionadas nas tabelas 2 e 3.
- O ganciclovir venoso deve ser sempre utilizado nas formas graves da doença, com altas cargas virais, e nos pacientes em que a absorção do trato gastrointestinal é questionável. Perante melhora clínica, pode-se considerar a troca para o valganciclovir oral, e este pode ser a primeira escolha em formas leves e moderadas.
- A terapia antiviral deve ser mantida até que se atinjam os seguintes critérios:
 - melhora clínica;
 - negatificação da carga viral, com um teste molecular ou antigenemia negativos, que devem ser realizados semanalmente para avaliação de resposta ao tratamento;
 - mínimo de 14 dias de tratamento.
- Leucograma e função renal devem ser monitorizados semanalmente para avaliar possível toxicidade das drogas. O ajuste de doses não deve considerar leucopenia ou pancitopenia, fazendo-se apenas de acordo com a função renal.

- Após a conclusão do tratamento, a profilaxia secundária para prevenção de reativação não é recomendada de rotina.
- Como o controle da infecção depende do desempenho do sistema imune, quando possível, a redução mais cautelosa da imunossupressão é recomendável, especialmente nos pacientes com doença grave.
- Para os casos refratários, as opções de tratamento empíricas são o aumento da dose do ganciclovir para 10 mg/Kg de 12/12 h (com ajuste para função renal, se for o caso) ou o uso de foscarnet. Idealmente o tratamento deve ser guiado por resultados de testes genotípicos.

CRITÉRIO DE SAÍDA DO PROTOCOLO

- Candidatos que não preencherem critérios de indicação ao transplante.
- transplantados que porventura suspenderem o uso de imunossupressores.

MONITORAMENTO

Avaliação clínica regular dos transplantados e, em situações de risco ou na presença de sintomas, realizar exames diagnósticos de infecção e doença por CMV e adotar a conduta pertinente, conforme explicitado acima.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os participantes declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

Razonable R, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients – Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of Practice. Clinical Transplantation, 2019, 33, e:13512.

Kotton CN, Kumar D, Caliendo A et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation. 2018 Jun; 102 (6) 900-931

Yadav SK, Saigal S, Choudhary NS et al. Cytomegalovirus Infection in Liver Transplant Recipients: Current Approach to Diagnosis and Management. J Clin Exp Hepatol. 2017 Jun; 7(2): 144-151

Signh N, Winston DJ, Razonable R et al. Preemptive therapy versus prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in high risk donor seropositive/receptor seronegative liver transplant recipients: a NIH- sponsored, randomized controlled, multicenter trial. IDWeek 218; 2018; San Francisco, CA

Signh N, Winston DJ, Razonable R et al. Effect of preemptive therapy vs antiviral prophylaxis on cytomegalovirus disease in seronegative liver transplant recipients with seropositive donors. A randomized clinical trial. JAMA 2020; 232 (14): 1378-1387

SIGLAS

Anti-CMV IgG	Anti-citomegalovírus imunoglobulina G
CMV	Citomegalovírus
D-/R-	Doador IgG negativo/receptor IgG negativo
D-/R+	Doador IgG negativo/ receptor IgG positivo
D+/R-	Doador IgG positivo/receptor IgG
D+/R+	Doador IgG positivo/receptor IgG positivo
IV	Intravenoso
TGI	Trato gastrointestinal
VO	Via oral

HISTÓRICO DAS VERSÕES

1ª versão

- **Elaborada** em fevereiro de 2020 por: Ana Flávia Passos Ramos e Júlia Faria Campos.
- **Avaliada** em maio de 2021 por: René Coulaud Santos da Costa Cruz.
- Responsável técnico: Francisco Guilherme Cancela e Penna.
- **Aprovada** em setembro de 2021 por: Alexandre Rodrigues Ferreira, gerente de Atenção à Saúde e diretor técnico.