

Diretrizes Assistenciais

Protocolo de Tratamento de Infecção pelo Citomegalovírus (CMV)

2011

Protocolo de Tratamento de Infecção pelo Citomegalovírus (CMV)

Definição

A infecção pelo Citomegalovírus (CMV) é uma das principais complicações infecciosas após o transplante renal, podendo ocorrer como forma de primo-infecção, quando o transplante de rim é a forma de transmissão do vírus, ou por reativação, quando o receptor tem histórico de infecção pelo CMV. Estima-se que cerca de 90% da população brasileira tenha IgG-CMV positivo. Dessa forma, todos os receptores e doadores devem ter o *status* sorológico para o CMV definido antes do transplante. Os principais fatores de risco para a infecção pelo CMV são:

1. Receptor IgG-CMV negativo e doador IgG-CMV positivo;
2. Uso de anticorpos depletors de linfócitos, como a Timoglobulina;
3. Tipo de imunossupressão utilizada: Tacrolimus > Ciclosporina; Micofenolato > Azatioprina;
4. Tratamento para rejeição aguda.

Os efeitos da infecção pelo CMV podem ser classificados em diretos e indiretos. Os efeitos diretos são a própria infecção, caracterizada como uma síndrome viral ou a doença invasiva, que pode afetar trato gastro-intestinal, pulmão, fígado e o próprio enxerto renal. Já os efeitos indiretos podem ser vistos inclusive em pacientes que apresentam viremia pelo CMV, mesmo que sem manifestações clínicas, como aumento de risco de rejeição aguda, co-infecção com outros agentes infecciosos e aumento de risco de nefropatia crônica do enxerto.

Objetivos:

Definir quem são os pacientes de alto risco para infecção pelo CMV, classificar o tipo de infecção, determinar a melhor estratégia para controle de infecção pelo CMV após o transplante renal.

São considerados pacientes de alto risco aqueles que são IgG-CMV negativo e que receberam enxerto de doador IgG-CMV positivo ou os que utilizaram indução com timoglobulina.

Agentes	Descrições
Equipe Médica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes de alto risco: devem ser considerados pacientes de alto risco para infecção pelo CMV aqueles que utilizaram indução com timoglobulina ou que sejam IgG-CMV negativo, com doador IgG-CMV positivo. Receptores IgG-CMV negativo que recebem enxerto de doadores IgG-CMV também negativo têm baixo risco de infecção. 2. Classificação: a infecção pelo CMV deve ser classificada em um dos três tipos: <ol style="list-style-type: none"> a. Infecção assintomática: pacientes que apresentam viremia para o CMV, sem sintomas clínicos característicos; b. Doença ou infecção sintomática: pacientes que apresentam viremia para o CMV associado a sintomas característicos da síndrome viral como astenia e febre, podendo ocorrer alterações hematológicas como leucopenia ou plaquetopenia, bem como alterações das enzimas hepáticas; c. Doença invasiva: caracterizada pela demonstração do vírus em tecido ou órgão associado ao quadro clínico relativo ao qual o

	<p>tecido ou órgão está relacionado.</p> <ol style="list-style-type: none">3. Estratégia de redução de risco: existem duas estratégias de redução de risco de doença pelo CMV após o transplante renal: tratamento preemptivo e profilaxia. Até o presente momento não está estabelecido qual das duas estratégias é a mais custo-efetiva, havendo dados conflitantes na literatura específica. Há vantagens e desvantagens entre os dois, entretanto após o estabelecimento da profilaxia universal, houve um aumento considerável da doença pelo CMV de início tardio, bem como do risco de desenvolvimento de resistência ao ganciclovir. Por este motivo, recomenda-se adotar a estratégia de tratamento preemptivo para o CMV para todos os pacientes considerados de alto risco, ficando a profilaxia reservada para casos específicos, de acordo com a definição da equipe médica após o transplante renal.4. Tratamento preemptivo: o tratamento preemptivo é realizado através da pesquisa periódica de viremia para o CMV, sendo indicado o tratamento dos pacientes com viremia, independente de sintomatologia clínica. Recomenda-se a coleta semanal de viremia preferencialmente através da antigenemia para o CMV entre 21^o ao 90^o pós operatório de transplante renal, independente do paciente apresentar ou não sintomas clínicos ou alterações laboratoriais sugestivas. O PCR-CMV, outra metodologia pra definir viremia, pode ser utilizada em pacientes com suspeita de doença invasiva ou com suspeita de primo-infecção, nos quais a antigenemia for negativa. Recomenda-se que todos os pacientes com diagnóstico de infecção pelo CMV realizem hemograma e dosagem de enzimas hepáticas.5. Antiviral: recomenda-se administrar o anti-viral em pacientes com qualquer valor de antigenemia que tenham diagnóstico de doença invasiva ou infecção sintomática. Nos pacientes com infecção assintomática, recomenda-se o tratamento com anti-viral quando a antigenemia for ≥ 5 células ou PCR > 5000 cópias. O anti-viral de escolha é o Ganciclovir intravenoso, na dose de 5,0 mg/kg de peso, em duas tomadas ao dia para pacientes com clearance de creatinina estimado > 50 mL/min. Deve-se corrigir a dose de acordo com a função renal.6. Tempo de tratamento: o tempo de tratamento pode variar, a depender do tipo de infecção e da carga viral. Doença invasiva deve ser tratada por 28 dias, ou até mais tempo, caso a viremia persista positiva. Os demais pacientes devem ser tratados por no mínimo 14 dias, entretanto o ganciclovir deve ser mantido até pelo menos 7 dias após a negativação da antigenemia. Pacientes com antigenemia negativa poderão receber durante os últimos 7 dias de tratamento o Valganciclovir oral 900mg duas vezes ao dia para pacientes com clearance de creatinina estimado > 50 ml/min, devendo ser corrigido para a função renal.7. Recidiva: as recidivas da infecção pelo CMV são frequentes em pacientes de alto risco, devendo ser tratada da mesma forma como descrito acima. Em pacientes assintomáticos, com baixo número de células pode-se optar por uma conduta expectante. Pacientes que são IgG-CMV negativos podem ser considerados para o uso de imunoglobulina humana intravenosa na dose de
--	--

	<p>400mg/kg de peso. Pacientes IgG-CMV positivos também podem ser considerados para o uso de imunoglobulina, caso a dosagem de imunoglobulinas séricas totais esteja baixo. A partir da segunda recidiva, pode-se considerar a troca do tacrolimo para um dos inibidores da mTOR (sirolimo ou everolimo) em pacientes de baixo risco imunológico ou a troca do micofenolato para um dos mTOR em pacientes de médio a alto risco imunológico. Nos casos de recidiva, o tratamento pode ser indicado a partir de um número maior de células do que o descrito no item 5, de acordo com o quadro clínico do paciente.</p> <p>8. CMV não responsivo ao ganciclovir: nos casos em que não haja redução da antigenemia ou haja aumento da antigenemia em vigência de tratamento, pode-se considerar o aumento da dose do ganciclovir para 8,0 e até 10,0 mg/kg de peso (2x ao dia). Recomenda-se ainda o uso de imunoglobulina humana intravenosa ou conversão para um dos inibidores da mTOR. Deve-se considerar redução da imunossupressão, principalmente a redução da dose do micofenolato. Nestes casos, deve-se pesquisar a mutação genética que confere resistência ao ganciclovir.</p> <p>9. CMV resistente ao ganciclovir: deve-se considerar o uso de um doa mTOR, de acordo com o descrito no item 7; deve-se receber altas doses de ganciclovir; pode-se considerar o uso de Foscarnet.</p> <p>10. Manejo da Leucopenia: pacientes que apresentam leucopenia na vigência da infecção pelo CMV não devem ter a dose do ganciclovir reduzida. Recomenda-se redução da dose do micofenolato e uso de Filgastrina, nos casos de leucopenia grave.</p>
--	---

Desempenho Esperado:

1. Tratamento dos pacientes considerados de alto risco com antigenemia acima de 5 células após o transplante renal;
2. Reduzir o risco de doença invasiva;
3. Monitorizar os efeitos diretos e indiretos da infecção pelo CMV.