

IMPACTOS DA INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS NO TRANSPLANTADO RENAL

**IMPACTS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN RENAL TRANSPLANT
RECIPIENTS**

**IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN RECEPTORES DE
TRASPLANTE RENAL**

 <https://doi.org/10.56238/arev7n11-097>

Data de submissão: 11/10/2025

Data de publicação: 11/11/2025

Isabella Cristina Vargas Antunes

Especialista em Medicina Intensiva

Instituição: Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6276933457069715>

Jorge André Marcos Bravo

Especialista em Medicina Intensiva

Instituição: Centro Universitário Serra dos Órgãos

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3839539001128901>

Robson Corrêa Santos

Especialista em Medicina Intensiva

Instituição: Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1482778320152149>

Irversen Correia de Góis

Residência Médica em Medicina Intensiva

Instituição: Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano

E-mail: drirversen@gmail.com

Rayanne Machado Fontes

Residência Médica em Medicina Intensiva

Instituição: Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano

E-mail: rayannemfontes@hotmail.com

RESUMO

Introdução: O transplante de rim é amplamente praticado no mundo todo. Embora geralmente tenham resultados positivos, os transplantes renais exigem o uso prolongado de medicamentos imunossupressores, que podem causar efeitos adversos e aumentar o risco de complicações infecciosas. Uma das principais complicações é causada pelo citomegalovírus (CMV). Esta condição pode se apresentar como primo-infecção, quando a transmissão ocorre através do enxerto, ou como reativação, quando o receptor é soropositivo. Clinicamente, a infecção pode ser assintomática ou apresentar-se como doença, manifestando-se como síndrome viral típica ou, menos comumente, doença invasiva. Para detectar o vírus, é necessário realizar um exame de viremia, que pode ser feito por antigenemia ou PCR, sendo este último mais sensível. Fatores de risco incluem compatibilidade sorológica e uso de anticorpos anti-linfócito. Pacientes de alto risco podem receber tratamento preemptivo, que consiste na administração de medicamentos após a detecção do vírus, mas antes dos sintomas, ou profilaxia,

que é a administração preventiva de medicamentos para evitar a infecção. Estudos recentes apontam a resistência ao ganciclovir como uma preocupação crescente. Alternativas incluem valganciclovir, foscarnet ou cidofovir. Técnicas avançadas de monitoramento do sistema imunológico, como a identificação de clones de células T específicas contra o CMV, podem melhorar o manejo pós-transplante em pacientes de alto risco. Objetivo: Apresentar um caso clínico de uma paciente jovem, do sexo feminino com histórico de transplante simultâneo rim-pâncreas em outubro de 2023, que desenvolveu doença invasiva por citomegalovírus. Apresentar uma análise dos principais aspectos clínicos da infecção por CMV durante um transplante renal, apontando seus fatores de predisposição e avaliando como esta condição influencia a progressão clínica. Sendo o enfoque principal a abordagem em terapia intensiva e suas perspectivas. Métodos: As informações foram coletadas por meio de revisão de prontuário, entrevista com a paciente, registro dos métodos diagnósticos aos quais a paciente foi submetida e a revisão narrativa de literatura por diversas bases de dados. Conclusão: É essencial que o intensivista considere a possibilidade de infecção por CMV em pacientes transplantados renais que apresentem sinais clínicos sugestivos. Existem medidas rigorosas para diminuir o risco de doença em pacientes de alto risco após o transplante. O acompanhamento adequado é crucial para minimizar o risco de complicações e morbimortalidade. Em alguns casos, pode ser necessária a terapia empírica devido à gravidade potencial do quadro.

Palavras-chave: Infecções por Citomegalovírus. Transplante de Rim. Unidades de Terapia Intensiva. Complicações Pós-Operatórias.

ABSTRACT

Introduction: kidney transplantation is widely practiced around the world. Although generally yielding positive results, kidney transplants require prolonged use of immunosuppressive medications, which can cause adverse effects and increase the risk of infectious complications. One of the major complications is caused by cytomegalovirus (CMV). This condition can present as primary infection, when transmission occurs through the graft, or as reactivation, when the recipient is seropositive. Clinically, the infection can be asymptomatic or present as a disease, manifesting as a typical viral syndrome or, less commonly, as invasive disease. To detect the virus, a viremia test is necessary, which can be performed by antigen detection or PCR, with the latter being more sensitive. Risk factors include serological compatibility and the use of anti-lymphocyte antibodies. High-risk patients may receive preemptive treatment, which involves administering medications after virus detection but before symptoms appear, or prophylaxis, which is the preventive administration of medications to avoid infection. Recent studies indicate that ganciclovir resistance is an increasing concern. Alternatives include valganciclovir, foscarnet, or cidofovir. Advanced immune system monitoring techniques, such as the identification of specific T cell clones against CMV, may improve post-transplant management in high-risk patients. Objective: To present a clinical case of a young female patient with a history of simultaneous kidney-pancreas transplantation in October 2023, who developed invasive cytomegalovirus disease. To provide an analysis of the main clinical aspects of CMV infection during kidney transplantation, highlighting its predisposing factors and evaluating how this condition influences clinical progression, with a primary focus on intensive care approach and its perspectives. Methods: Information was collected through a review of medical records, patient interview, documentation of diagnostic methods the patient underwent, and a narrative literature review from various databases. Conclusion: It is essential for intensivists to consider the possibility of CMV infection in kidney transplant recipients who present with suggestive clinical signs. Strict measures are in place to reduce the risk of disease in high-risk patients after transplantation. Proper monitoring is crucial to minimize the risk of complications and morbidity and mortality. In some cases, empirical therapy may be necessary due to the potential severity of the condition.

Keywords: Cytomegalovirus Infections. Kidney Transplantation. Intensive Care Units. Postoperative Complications.

RESUMEN

Introducción: El trasplante renal es una práctica común en todo el mundo. Si bien suele ser exitoso, requiere el uso prolongado de medicamentos inmunosupresores, los cuales pueden causar efectos adversos y aumentar el riesgo de complicaciones infecciosas. Una de las principales complicaciones es causada por el citomegalovirus (CMV). Esta afección puede presentarse como una infección primaria, cuando la transmisión ocurre a través del injerto, o como una reactivación, cuando el receptor es seropositivo. Clínicamente, la infección puede ser asintomática o manifestarse como una enfermedad, presentándose como un síndrome viral típico o, con menor frecuencia, como una enfermedad invasiva. Para detectar el virus, es necesario realizar una prueba de viremia, que puede ser mediante antigenemia o PCR, siendo esta última más sensible. Los factores de riesgo incluyen la compatibilidad serológica y el uso de anticuerpos antilinfocitarios. Los pacientes de alto riesgo pueden recibir tratamiento preventivo, que consiste en la administración de medicamentos después de la detección del virus pero antes de que aparezcan los síntomas, o profilaxis, que es la administración preventiva de medicamentos para evitar la infección. Estudios recientes señalan la resistencia al ganciclovir como una preocupación creciente. Las alternativas incluyen valganciclovir, foscarnet o cidofovir. Las técnicas avanzadas de monitorización del sistema inmunitario, como la identificación de clones de linfocitos T específicos para CMV, pueden mejorar el manejo postrasplante en pacientes de alto riesgo. **Objetivo:** Presentar el caso clínico de una paciente joven con antecedentes de trasplante simultáneo de riñón y páncreas en octubre de 2023, que desarrolló una enfermedad invasiva por citomegalovirus (CMV). Presentar un análisis de los principales aspectos clínicos de la infección por CMV durante el trasplante renal, destacando sus factores predisponentes y evaluando cómo influye esta condición en la evolución clínica. El enfoque principal se centra en el abordaje en cuidados intensivos y sus perspectivas. **Métodos:** Se recopiló información mediante la revisión de la historia clínica, entrevistas con la paciente, el registro de los métodos diagnósticos a los que se sometió y una revisión narrativa de la literatura en diversas bases de datos. **Conclusión:** Es fundamental que los intensivistas consideren la posibilidad de infección por CMV en pacientes trasplantados renales que presenten signos clínicos sugestivos. Existen medidas rigurosas para reducir el riesgo de enfermedad en pacientes de alto riesgo tras el trasplante. Un seguimiento adecuado es crucial para minimizar el riesgo de complicaciones, morbilidad y mortalidad. En algunos casos, puede ser necesario un tratamiento empírico debido a la posible gravedad del cuadro clínico.

Palabras clave: Infecciones por Citomegalovirus. Trasplante Renal. Unidades de Cuidados Intensivos. Complicaciones Postoperatorias.

1 INTRODUÇÃO

O transplante renal é o tipo de transplante de órgão sólido mais comum no mundo. Embora esses transplantes frequentemente resultem em desfechos positivos, o período pós-transplante apresenta diversos riscos, como a rejeição do órgão transplantado, que sublinha a importância da terapia imunossupressora contínua e do monitoramento adequado. A administração prolongada de medicamentos imunossupressores pode ter efeitos adversos, uma vez que reduz intencionalmente a atividade do sistema imunológico, tornando o paciente mais vulnerável a complicações, especialmente infecções ¹.

Os primeiros meses após o transplante são críticos, pois é quando a terapia imunossupressora é mais intensa e, conseqüentemente, o risco de complicações infecciosas é maior. Cerca de 80% dos pacientes submetidos a um transplante renal enfrentam problemas infecciosos durante o primeiro ano pós-operatório. Uma das complicações mais significativas é a infecção por citomegalovírus (CMV), que frequentemente surge nos primeiros três meses após a cirurgia e representa um importante fator de morbidade. Estudos indicam que entre 50% e 80% dos pacientes desenvolvem infecção ativa por CMV, e de 20% a 60% evoluem para a doença citomegálica. O perfil sorológico do doador e do receptor, assim como o regime imunossupressor utilizado, são fundamentais na avaliação do risco de infecção e da doença. As manifestações clínicas podem variar de acordo com o nível de imunossupressão e o tipo de infecção (primária ou secundária) ².

A infecção por CMV pode aumentar o risco de rejeição do órgão transplantado e pode levar ao desenvolvimento de complicações adicionais, como a doença linfoproliferativa pós-transplante, nefropatia crônica do enxerto e outras infecções oportunistas. Outro problema significativo é que os sintomas causados pela infecção por CMV podem mimetizar os sinais de rejeição do enxerto, devido às suas propriedades imunomoduladoras. Portanto, é essencial realizar um diagnóstico diferencial preciso e precoce.

A antigenemia pp65 tem sido uma ferramenta amplamente utilizada desde a década de 1980 para detectar infecção ativa por CMV e desempenha um papel crucial na definição da terapia preventiva. No entanto, apesar dos avanços recentes na amplificação de ácidos nucleicos, que revolucionaram a prática clínica na virologia, ainda há debates sobre a capacidade desses métodos em distinguir entre infecção latente e ativa ³.

Detectar precocemente a infecção ativa por CMV e compreender o quadro clínico do paciente são fundamentais para iniciar um tratamento eficaz e evitar complicações graves no transplante de órgãos.

2 JUSTIFICATIVA

O manuseio do paciente de alto risco para infecção por citomegalovírus no transplante de rim ainda é um desafio, as estratégias para prevenção e tratamento estão avançando e precisam ser consolidadas. A infecção pelo citomegalovírus representa uma das principais complicações infecciosas enfrentadas pelos pacientes que passam por transplante renal, resultando em altos índices de morbimortalidade. Através deste relato de caso, o que se traduziu em um desafio no seguimento, este trabalho se justifica, para orientar o clínico e o intensivista para a direção diagnóstica, terapêutica e perspectivas da doença.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo é relatar a evolução clínica, laboratorial e radiológica de uma paciente diagnosticada e tratada para infecção por CMV pós transplante, destacando os desafios e o sucesso do manejo terapêutico através de uma revisão narrativa da literatura sobre a infecção por citomegalovírus em pacientes transplantados de rim.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Realizar exposição dos aspectos clínico-epidemiológicos relevantes no contexto da doença por citomegalovírus no paciente transplantado renal.

Discutir os fatores de risco e o impacto na paciente, a escolha entre o método mais eficaz para o diagnóstico da infecção ativa, além das estratégias de tratamento atualmente empregadas.

4 METODOLOGIA

Este trabalho consiste em um relato de caso referente ao manejo bem-sucedido de uma paciente com quadro de doença invasiva por CMV no departamento de Medicina Intensiva do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano (HCTCO), em paciente imunocomprometida, transplantada em outubro de 2023. As informações utilizadas foram obtidas, após realização de termo de consentimento, por revisão do prontuário, entrevista com a paciente, registro fotográfico dos métodos diagnósticos aos quais a paciente foi submetida.

Foi realizada uma revisão narrativa de literatura por diversas bases de dados como PubMed, SciELO, LILACS e Science Direct, a fim de selecionar os artigos publicados a partir de 2009. Foram empregados os seguintes termos como fonte de pesquisa: “Citomegalovírus”, “Transplante de rim/complicações”, “Transplante de rim/ terapia intensiva” e “Infecção por citomegalovírus após

transplante renal”.

5 RELATO DE CASO

Uma jovem de 32 anos, é admitida no departamento de emergência do HCTCO em 08/05/2024, após ter recebido alta deste local há 48 horas. As queixas foram as mesmas apresentadas nas últimas buscas por atendimento médico, após a realização do transplante. Relato de náuseas, vômitos incoercíveis, dor abdominal e diarreia, pior nos últimos dias evoluindo com febre, redução do volume urinário e queda do estado geral.

Foi encaminhada à Unidade de Terapia Intensiva do HCTCO apresentando hiperglicemia, choque hipovolêmico, com confusão mental, disfunção renal, do trato gastrointestinal e suspeita de infecção associada.

Apresenta história pregressa de diabetes mellitus insulino-dependente de difícil controle, com doença renal crônica terminal, neuropatia diabética e pielonefrite de repetição. Sobre procedimentos prévios, passou por nefrectomia à direita devido a hidronefrose e confecção de fístula arteriovenosa para hemodiálise.

Foi submetida ao transplante simultâneo pâncreas-rim em outubro de 2023, com perda do enxerto pancreático por injúria isquêmica-reperusão grave, onde intercorre com sangramento pronunciado na reperusão do enxerto e choque hemorrágico. Foi optado pela transplantectomia do enxerto pancreático, o rim foi implantado em fossa ilíaca direita com duplo J, passando também por apendicectomia e colecistectomia táctica. Sofreu acidente vascular isquêmico agudo bilateral em cerebelo e tálamo, no quarto dia de pós-operatório.

Complementando o histórico, apresentou alguns exames realizados no pré-operatório, em agosto de 2023, como: ecocardiograma, ultrassonografia de rins e vias urinárias, dopplers venosos e arteriais, imagem de tórax e exames laboratoriais complementares. As principais alterações detectadas foram nefrectomia à direita prévia, alterações crônicas pós-trombóticas em veia ilíaca comum esquerda, sorologias mostrando IGG reagente para toxoplasmose, rubéola e citomegalovírus.

Recebeu alta da internação onde realizou o transplante em dezembro de 2023, fez dois retornos hospitalares anteriormente, sendo em março de 2024 por pielonefrite, com a clínica semelhante à descrita neste relato, realizado esquema antimicrobiano guiado pela urocultura com Meropenem, detectado *Pseudomonas Fluorescens* sensível a carbapenem.

Seguindo com o histórico das internações recorrentes, em abril de 2024, no Hospital das Clínicas de Teresópolis, necessitou de cuidados intensivos por choque séptico devido à pielonefrite. Isolado *Pseudomonas Fluorescens*, resistente a carbapenem em urinocultura e duas amostras de hemoculturas,

recebeu antibioticoterapia com Ceftazidima-avibactam evoluindo com melhora clínica e alta da UTI.

Diante do contexto e complexidade do caso, na internação atual foram realizados contatos telefônicos com a equipe do transplante que orientou transferência hospitalar para seguimento junto ao hospital de referência. Complementando com a paciente os dados referentes ao transplante e a internação no hospital onde foi realizado, ambos apresentaram sentimento de dúvidas, frustrações e problemas no relacionamento entre médico-paciente-operadora de saúde. Isso impossibilitou o segmento no hospital de referência, a coleta de dados e análise de prontuário médico completo sobre o transplante, inclusive relacionados ao doador e a receptora, que acrescentariam neste estudo.

Desse modo, o manuseio na terapia intensiva foi direcionado a estratificação infecciosa deste quadro refratário e tratamento do choque e suas complicações. Para a investigação diagnóstica foram realizados exames laboratoriais, incluindo novas amostras de hemocultura para bactérias aeróbias e anaeróbias, fungos, urocultura, além de sorologias virais, tomografia computadorizada de crânio, tórax, abdome total e ecocardiograma. Pela gravidade do quadro, com risco de perda do enxerto e morbimortalidade, iniciado o protocolo de sepse com antibiótico guiado pela cultura prévia, sendo suspeitado uma reinfecção ou falha terapêutica. Postergados exames endoscópicos, acompanhando a evolução clínica, para momento oportuno.

O quadro de choque foi revertido assim como o desmame de oxigênio nas primeiras 48 horas de internação, sem progressão e sem necessidade de suspensão da terapia imunossupressora instituída após o transplante, com tacrolimus, micofenolato de sódio e prednisolona. O quadro inflamatório ainda perpetuou, assim como as queixas iniciais, sendo a febre, disfunção renal e do trato gastrointestinal mais refratárias. Apresentou melhora da confusão mental, permanecendo lúcida e orientada.

As tomografias de tórax e abdome total revelaram: opacidades configurando árvore em brotamento no segmento apical e posterior do lobo superior direito, bem como os campos posteriores das bases pulmonares, que pode estar relacionada ao processo inflamatório/infeccioso. Enxerto renal de dimensões aumentadas, localizada no flanco / fossa ilíaca à direita, apresentando dilatação do sistema coletor, com lâminas líquidas ao redor, que se estendem a goteira parietocólica correspondente.

Os exames laboratoriais investigativos complementam com hemoculturas e urocultura negativos, antigenemia para CMV, Igm e Igg reagentes, PCR para citomegalovírus detectado em amostra urinária além da quantificação do PCR para CMV no sangue constar mais de 1000 cópias/ml. Apresentou também leucopenia com linfocitose, elevação de biomarcadores para infecção como Proteína c reativa, VHS, escórias nitrogenadas e enzimas hepáticas. A dosagem sérica de Tacrolimus foi realizada, estando em níveis terapêuticos.

A partir da análise clínica e exames complementares, considerou-se o diagnóstico de infecção

ativa pelo citomegalovírus com comprometimento do trato urinário, e, presumidamente gastrointestinal e pulmonar. Iniciado terapia guiada com ganciclovir, proposta inicial de vinte e oito dias de tratamento.

Após instituída a terapêutica, com controle de intercorrências, a paciente evolui com melhora clínica, laboratorial e imagens, com alta da terapia intensiva após dez dias de internação, em 17/05/2024. Mesmo com todas as orientações quanto à transferência hospitalar, o que foi sugerido pela equipe de transplante para acompanhamento direto, a operadora de saúde encontrou dificuldade. Diante da melhora evolutiva, a paciente foi direcionada a clínica médica, orientada da importância do retorno ao ambulatório de referência com a equipe do transplante, assim como gastroenterologista devido à sintomatologia refratária do trato gastrointestinal e avaliação quanto a indicação de exames endoscópicos. A jovem permaneceu na clínica médica até 05/06/2024, completando a terapia proposta com ganciclovir venoso e monitorização, sem outras complicações, recebendo alta hospitalar para reabilitação e seguimento ambulatorial junto às especialidades competentes.

6 DISCUSSÃO

O citomegalovírus é um vírus DNA que faz parte da família Herpesviridae. Essa família inclui vírus que têm partículas grandes formadas por quatro componentes principais: envelope, tegumento, nucleocapsídeo e genoma viral. Por suas características biológicas e organização genômica, ele é classificado na subfamília dos betaherpesvirus, ao lado do herpesvírus humano 6 e 7. Similarmente aos outros betaherpesvirus, o citomegalovírus passa por um ciclo replicativo prolongado, disseminando-se lentamente em meio de cultura e permanecendo latente em vários tecidos ⁴.

O citomegalovírus (CMV), assim como outros tipos de herpesvírus, pode ocasionar doença de duas maneiras distintas: causando danos diretos nos tecidos ou promovendo respostas imunopatológicas. Em certas circunstâncias, esses mecanismos podem estar interligados. Durante o estágio agudo da infecção, o vírus consegue ser detectado em monócitos/macrófagos, linfócitos T e B, bem como neutrófilos circulantes. A interação dessas células brancas do sangue com as células endoteliais dos órgãos desencadeia uma resposta inflamatória, ocasionando o aumento da expressão de moléculas que facilitam a aderência dos leucócitos e a sua passagem através das células endoteliais para os órgãos. Como resultado, a disseminação do vírus para diferentes órgãos ocorre, tais como baço, glândulas adrenais, fígado, pulmões e glândulas salivares. Os polimorfonucleares são as primeiras células a expressar antígenos, de maneira mais abundante, o antígeno estrutural pp65 (UL83), utilizado para monitorar pacientes com risco de desenvolver a doença.

Uma das características distintivas do CMV é a sua habilidade de permanecer em estado latente. O material genético do vírus pode estar presente em células e tecidos sem desencadear uma resposta

inflamatória ou causar sintomas aparentes, embora a transmissão possa ocorrer por meio de transfusões sanguíneas e transplante de órgãos. Durante a fase latente da infecção, o DNA viral pode ser detectado em diversas partes do corpo, como sangue, tecido uterino, artérias, coração, pulmões, fígado, baço, glândulas salivares, próstata, pele, células dendríticas e mieloides. Contudo, as principais áreas de latência são as células do sangue e do endotélio ⁵.

Estudos epidemiológicos indicam que a infecção por CMV é amplamente disseminada, afetando quase todas as regiões do planeta. Nos pacientes transplantados (aqueles que receberam medula óssea ou órgãos sólidos), o citomegalovírus (CMV) pode ser contraído via infecção primária, reinfecção (ou superinfecção) ou reativação viral. Caso não haja profilaxia antiviral, a infecção por CMV geralmente ocorre nos primeiros seis meses após o transplante, com destaque para os primeiros quatro meses (com uma média de 35 dias), sendo responsável por cerca de dois terços das síndromes febris reportadas nesse período. A ocorrência da doença causada pelo CMV é bastante comum entre pacientes transplantados de rins, embora a prevalência varie significativamente nos estudos, variando de 5,8% a 100%. Essa discrepância nos resultados pode ser atribuída a diversos fatores, incluindo a constituição da população estudada, o nível de imunossupressão e o tipo de teste diagnóstico empregado. Estudos revelam que a prevalência da infecção por CMV em pacientes hospitalizados varia de 13,3% a 39,2%, enquanto em pacientes que frequentam ambulatórios a prevalência é de 5,8%.

Os fatores de risco relacionados à infecção por CMV após um transplante de rim estão principalmente ligados ao tipo de supressão imunológica e à situação sorológica do doador e receptor em relação ao CMV. A combinação de um doador positivo e receptor negativo é considerada a situação de maior risco. A citomegalovirose causa disfunção no sistema imunológico e aumenta o risco de rejeição do órgão, ao passo que o tratamento da rejeição também eleva significativamente a probabilidade de desenvolver a doença por CMV, sendo utilizadas estratégias de prevenção e tratamento pós-transplante. Apesar dos estudos mencionados terem se concentrado em pacientes hospitalizados, não abordaram especificamente aqueles em unidades de terapia intensiva (UTI). Pesquisas recentes demonstram que até mesmo pacientes sem histórico de imunossupressão internados em UTI podem estar propensos a contrair a infecção por CMV ⁶.

A contaminação inicial por CMV acontece em pacientes sem anticorpos contra o vírus antes do transplante e pode afetar de 50 a 75% dos casos. Em cerca de 90% das situações, a infecção é transmitida através do próprio órgão transplantado (de doadores com sorologia positiva), embora outras formas de contágio também possam ocorrer, como, por exemplo, por contato sexual, secreções respiratórias e transfusão sanguínea. Já a reinfecção (ou superinfecção) acontece quando o receptor já possui anticorpos contra o CMV antes do procedimento cirúrgico e adquire uma nova cepa do vírus do doador. Pesquisas

que utilizam técnicas de biologia molecular para analisar o DNA viral indicam que a superinfecção ocorre em pelo menos metade dos pacientes soropositivos antes do transplante.

Quando o receptor é soropositivo para o vírus, pode ocorrer reativação da infecção latente devido ao uso de medicamentos imunodepressores. No Brasil, devido à alta prevalência de soropositividade para CMV na população em geral, a maioria das infecções em pacientes transplantados provém desse fenômeno de reativação viral.

Apesar da frequência elevada de infecções ativas, apenas uma minoria dos pacientes manifesta sintomas relacionados. Cerca de aproximadamente metade dos casos de infecção primária e aproximadamente 10 a 20% dos casos de reativação do vírus latente, resultam em doença sintomática ⁷.

As manifestações clínicas em pacientes transplantados podem ser separadas em dois tipos: diretas e indiretas. As manifestações indiretas surgem como consequência do efeito imunomodulador e patogênico do vírus, enquanto as manifestações diretas são causadas pela ação direta do vírus nos tecidos, podendo resultar em doença aguda ou crônica.

Os impactos secundários da reprodução do CMV estão relacionados a sintomas clínicos graves em pacientes receptores de órgãos sólidos. Pesquisas demonstram que o CMV atua como um vírus imunomodulador, podendo resultar em supressão significativa da imunidade celular devido à liberação de citocinas e fatores de crescimento em resposta à replicação viral e invasão tecidual. As principais consequências clínicas desse efeito incluem: aumento na ocorrência de pneumonia por *P. carinii*, aspergilose pulmonar invasiva e colonização do trato respiratório superior por bacilos gram negativos; septicemia por *Listeria monocytogenes*, *Candida sp* e bacilos gram negativos; reativação de toxoplasmose e aumento na carga viral de outros vírus (HHV 6, HCV, HIV). A prevenção dessas infecções tem se mostrado eficaz ⁷.

Diversas pesquisas apontam para a conexão entre a infecção pelo CMV e a rejeição aguda e crônica do enxerto. Esse fenômeno pode ser desencadeado pela lesão tecidual direta causada pelo vírus, pelo seu efeito indireto imunomodulador — que inclui a produção de citocinas e fatores de crescimento — ou ainda pela isquemia. Em pacientes transplantados de rins, há registros de uma ligação entre a infecção ativa pelo CMV e a ocorrência de rejeições agudas, sendo o aumento na produção de citocinas, em especial de interferon-gama, o mecanismo fisiopatológico mais plausível. Algumas fontes literárias sugerem que a infecção pelo CMV também pode contribuir para o surgimento de certos tipos de câncer, como o linfoma pós-transplante, o carcinoma colorretal e o câncer de próstata. Contudo, mais pesquisas são necessárias para confirmar essa relevante associação.

A Síndrome ligada ao CMV é descrita como parecida com a Mononucleose (“Síndrome Mononucleose-like”), sendo mais frequente em receptores de transplante renal, especialmente aqueles

com infecção primária. Os sintomas incluem febre, mal-estar, falta de energia, falta de apetite, dores musculares, nas articulações e dores de cabeça. Tosse seca é observada em cerca de 1/3 dos casos. Ao contrário de pessoas com sistema imunológico saudável, não costumam apresentar aumento no fígado e baço nem inchaço dos gânglios linfáticos. Cerca de 25% dos pacientes apresentam alterações no sangue, como baixa contagem de glóbulos brancos (2000-3000/mm³) e de plaquetas (30.000-60.000/mm³). Nos tempos passados, a presença intensa e prolongada de neutropenia estava relacionada a outras infecções graves. Hoje em dia, devido à identificação e diagnóstico precoces da infecção, bem como ao tratamento específico disponível, essa associação é menos comum. A presença de atipia linfocitária pode variar, mas geralmente a proporção de linfócitos atípicos é inferior a 10% (5 a 10%). Cerca de 30 a 50% dos casos apresentam hepatite com um aumento de duas vezes nos valores normais de transaminases.

Em pacientes transplantados, as manifestações clínicas da doença invasiva pelo CMV variam conforme o órgão afetado e o tipo de transplante, estando associadas ao órgão transplantado. Por exemplo, a hepatite é mais comum em receptores de transplante de fígado, a pancreatite é mais comum em receptores de transplante de pâncreas, e a pneumonite é mais comum em receptores de transplante de pulmão e coração-pulmão. Embora rara, a miocardite é uma apresentação característica em pacientes transplantados do coração.

Outros locais afetados incluem: sistema digestivo, vesícula biliar, ducto biliar, retina, endométrio e sistema nervoso central. Os principais fatores de risco para desenvolver doença invasiva são: idade acima de 50 anos, uso de medicação imunossupressora, doador com resultados positivos para CMV e receptor com resultados negativos para CMV, além de transplante de doador falecido. O uso de micofenolato mofetil (MMF) parece aumentar o risco de contrair doença invasiva. Nos pacientes transplantados renais, as complicações mais comuns são: pneumonia, hepatite e problemas gastrointestinais, sendo esta última a mais comum entre as doenças invasivas. Algumas complicações renais e urológicas causadas pelo CMV incluem: nefrite tubulointersticial, glomerulopatias, inflamação e necrose ureteral, síndrome hemolítico-urêmica, microangiopatia trombótica, glomerulonefrite necrotizante progressiva e trombose na artéria renal.

O comprometimento gastrointestinal causado pelo CMV pode afetar diversas partes do sistema digestivo, desde a boca até o ânus, sendo uma causa significativa de problemas de saúde e mortalidade em pacientes que passaram por transplantes. Além da inflamação da mucosa local que afeta fibroblastos, células do endotélio vascular, epitélio glandular e músculo liso, a supressão do sistema imunológico local e fatores autoimunes também desempenham um papel na origem da doença. A incidência desse problema varia conforme os protocolos de imunossupressão usados, o tipo de transplante e o estado sorológico do receptor e do doador antes da cirurgia. Estudos com pacientes que receberam transplantes

renais indicam uma incidência de 13 a 17%, e de 26,8% em receptores de transplantes duplos (rim-pâncreas). Os critérios usados para o diagnóstico da doença também podem afetar esses índices.

As manifestações clínicas ocorrem devido às mudanças anatômicas e funcionais causadas pela invasão viral nos tecidos e estão associadas à área do trato digestivo afetada. Os sintomas mais comumente observados são: dificuldade para engolir, dor ao engolir, enjoos, vômitos, dor na parte superior do abdômen, sensação de empachamento após comer, dor abdominal difusa, diarreia, sangramento no sistema digestivo superior ou inferior. Os achados endoscópicos frequentemente descritos incluem: inflamação e erosões generalizadas, úlceras localizadas (múltiplas ou única) com ou sem hemorragias e perfurações. Pneumatose intestinal também pode ser identificada. Efeitos menos comuns da infecção por CMV no trato gastrointestinal abrangem: obstrução colônica falsa, íleo persistente, colite pseudomembranosa, pseudo-linfoma duodenal, doença localizada imitando um tumor maligno, colite isquêmica, inflamação nas hemorroidas e inflamação na vesícula biliar.

Em cerca de 10% dos casos, podem surgir complicações graves, como hemorragia digestiva (alta ou baixa) e perfuração intestinal, são as mais comumente observadas. É fundamental realizar o diagnóstico precocemente e adotar um tratamento cirúrgico agressivo nesses cenários para melhorar a perspectiva de recuperação. De acordo com relatos na literatura, a evolução desfavorável pode levar à morte devido a complicações diretas (como choque hipovolêmico causado pela hemorragia digestiva ou perfuração intestinal) ou indiretas (como choque séptico decorrente de infecções bacterianas secundárias) da doença. Alguns especialistas apontam que o uso de imunossupressores mais potentes pode aumentar a gravidade das manifestações clínicas. A análise histopatológica da biópsia revela mudanças e inclusões citomegálicas em células epiteliais ou endoteliais do trato digestivo.

Por outro lado, o citomegalovírus tem uma reprodução intensa no sistema gastrointestinal, resultando em uma alta taxa de detecção deste agente em biópsias e superestimando sua importância em condições clínicas menores, como dispepsias, diarreias e úlceras pépticas. Estudos descritivos evidenciam uma incidência elevada de infecção assintomática (30 a 50%) pelo CMV na mucosa gastrointestinal, mesmo quando endoscopicamente normal nos primeiros meses após o transplante. Assim, o diagnóstico de doença gastrointestinal causada pelo CMV deve basear-se na correlação entre os sinais e sintomas clínicos, os achados endoscópicos e histopatológicos. Adicionalmente, é relevante salientar que indivíduos submetidos a transplantes podem manifestar desconforto abdominal e apresentar modificações na mucosa gástrica e duodenal (como ulcerações e erosões) devido ao emprego de imunossupressores, corticosteróides e MMF. Em certos casos, a atividade viral pode ficar restrita ao órgão afetado, resultando em baixa carga viral sem viremia detectável, dificultando, portanto, o diagnóstico por meio dos métodos laboratoriais convencionais. A incidência de recorrência de doença

invasiva por CMV é considerável, com taxas variando entre 20 e 30% em pacientes submetidos a transplante renal (rim e rim-pâncreas), abrangendo manifestações primárias e secundárias.

Os principais fatores de risco para a recorrência de doença invasiva são: doador cadáver, utilização de terapia antirrejeição e persistência de DNA viral (identificado por PCR) no final do tratamento, número de células positivas na antigenemia antes do tratamento (≥ 10 células/50.000 PMN) e demora da redução do número de células positivas durante o tratamento antiviral. O transplante duplo (rim-pâncreas) e o diabetes mellitus têm o potencial de aumentar o risco de recidiva da doença.

Existem poucos estudos na literatura sobre a recorrência da doença gastrointestinal por CMV, especialmente em pacientes transplantados renais. Alguns pesquisadores indicam que a doença recorrente com acometimento do trato gastrointestinal pode se manifestar de forma mais severa, sugerindo assim que um tratamento prolongado seja considerado para esse grupo de pacientes. O período ideal de tratamento para reduzir a recorrência da doença ainda não está definido. No Brasil, até o momento, não foram encontrados estudos publicados que destaquem os aspectos clínicos e epidemiológicos da doença gastrointestinal por CMV em pacientes transplantados renais.

Nos pacientes com sistema imunológico comprometido, a detecção da infecção por CMV precisa ser ágil e precoce, e pode ser realizada por meio de quatro métodos diferentes. A primeira abordagem a ser utilizada foi a cultura viral em células humanas, que ainda é considerada por muitos como padrão-ouro devido à sua grande sensibilidade quando comparada a novas técnicas. No entanto, é um método tecnicamente complexo e demorado, levando de 1 a 6 semanas para obter resultados, limitando sua aplicabilidade na prática clínica. Já em indivíduos com sistema imunológico saudável, a presença de anticorpos IgM específicos no sangue, um aumento de pelo menos quatro vezes nos níveis de IgG, ou a soroconversão são indicativos do diagnóstico clínico de infecção por CMV. Por outro lado, em pacientes submetidos a transplantes, a sorologia é um método altamente sensível, porém com baixo valor preditivo positivo para detectar uma infecção ativa por CMV, podendo ser bastante útil na avaliação do perfil sorológico do doador e receptor, pré-transplante.

A detecção de antígenos em circulação, conhecida como antigenemia, surgiu em 1988 como uma inovação para diagnóstico e monitoramento das infecções por CMV em pacientes com imunossupressão. Esse método é ágil, fornecendo resultados em até 5 horas, de fácil execução e capaz de oferecer dados quantitativos. Para realizar o teste, utilizam-se leucócitos polimorfonucleares (PMN) retirados do sangue periférico, sendo as principais células responsáveis pela expressão de antígenos virais durante a infecção ativa por CMV. A técnica consiste em identificar o antígeno viral circulante (pp65) por meio de anticorpos monoclonais desenvolvidos para essa proteína. A antigenemia demonstra maior sensibilidade

na detecção de infecção ativa em comparação com métodos de cultura (tanto clássicos como com uso de anticorpos monoclonais), presumivelmente devido à sua capacidade de identificar cargas virais mais baixas, embora seja tão sensível quanto ou menos sensível que a sorologia. Além disso, a detecção de antígenos pode ser útil no acompanhamento do tratamento da infecção por CMV, permitindo um diagnóstico precoce, visto que os resultados positivos podem surgir de 7 a 9 dias antes dos sintomas clínicos se manifestarem. Dessa forma, é viável uma intervenção terapêutica antecipada, o que pode reduzir a morbidade e mortalidade associadas à doença.

Por outro lado, a técnica de amplificação de DNA viral por PCR é amplamente empregada para diagnosticar infecções ativas por CMV em indivíduos imunodeprimidos. Entretanto, seu custo é considerável e requer materiais específicos com rigorosas diretrizes de manipulação para evitar contaminação das amostras. Além disso, é altamente sensível, conseguindo detectar até mesmo pequenas quantidades de DNA viral latente, o que pode levar a resultados de falsos positivos.

Existem duas abordagens possíveis, qualitativa ou quantitativa, e o processo pode ser conduzido com o uso de sangue total, leucócitos (subgrupos ou totais periféricos) ou plasma/soro. As principais vantagens em comparação com os métodos de PCR mencionados anteriormente incluem um tempo de execução mais rápido, menor risco de contaminação devido à eliminação da manipulação pós-PCR e capacidade de lidar com grandes volumes, pois mais amostras podem ser analisado ao mesmo tempo.

Existem duas formas de diminuir o risco da doença causada pelo CMV em pacientes de alto risco: o tratamento preemptivo e a profilaxia universal. Indivíduos de alto risco são identificados por sorologia, doador positivo e receptor negativo ou por receberem ALA. Já pacientes com IgG positivo são considerados de risco moderado e podem se beneficiar dessas estratégias. Na profilaxia universal, um antiviral é administrado por 3 a 6 meses. Estudos indicam que o valaciclovir não é ideal para a profilaxia, sendo preferíveis o ganciclovir oral e o valganciclovir. Além dos riscos de resistência e efeitos colaterais com o uso prolongado, a profilaxia universal pode resultar em doença tardia, com uma incidência de até 18% após a interrupção do tratamento.

A terapia preventiva consiste na monitorização cuidadosa da presença do vírus no sangue semanalmente, durante a terceira até a décima segunda semana após a cirurgia, podendo ser prolongada conforme necessário, com início do tratamento utilizando ganciclovir intravenoso ou valganciclovir em pacientes com resultados positivos para o vírus. Além de ser mais econômica e resultar em menor uso de medicamentos, a estratégia preventiva está associada a um menor índice de complicações tardias. Uma possível desvantagem desse método é a chance de maior exposição à viremia em comparação com a profilaxia, o que não eliminaria os efeitos indiretos do vírus. No entanto, estudos comparativos indicam que a viremia também pode ocorrer durante a profilaxia, porém com menor incidência.

O tratamento da infecção pelo CMV deve ser feito com ganciclovir intravenoso por um período de 14 a 28 dias. Para pacientes sem sintomas ou com doença leve, o valganciclovir é uma opção adequada. Caso a viremia seja avaliada através da antigenemia, é aconselhável seguir o tratamento por uma semana adicional após resultados negativos, uma vez que o PCR ainda pode detectar o vírus. Em casos de doença invasiva, o tratamento deve durar de 21 a 28 dias. Em crianças ou pacientes com baixos níveis de imunoglobulinas, a imunoglobulina policlonal ou específica para o CMV pode ser utilizada como terapia adicional. Tanto a profilaxia universal quanto a prevenção podem resultar na exposição prolongada ao ganciclovir, o que aumenta o risco de desenvolvimento de resistência do CMV à droga. Além de ficar exposto ao antiviral por um longo período, o descompasso sorológico D+/R-, juntamente com a persistência do vírus após o início do tratamento, são apontados como os principais fatores de risco para a resistência ao tratamento. O tratamento da infecção por CMV resistente pode ser feito com altas doses de ganciclovir intravenoso (até 10 mg/kg/dose) ou, mais apropriadamente, com foscarnet ou cidofovir. Uma preocupação ao utilizar estas duas últimas drogas é o risco de toxicidade renal. Em um estudo realizado por Câmara et al., nove pacientes que passaram por transplante renal ou pancreático-renal e apresentaram infecção por CMV resistente foram analisados. Nessas situações, o inibidor da calcineurina ou o micofenolato foram substituídos por sirolimo, que é um inibidor da mammalian target of rapamycin (mTOR). O uso do ganciclovir foi continuado e, nesse grupo de pacientes, somente um deles teve que utilizar o foscarnet, o que sugere que os bloqueadores da mTOR podem ter um papel adicional no combate à infecção por CMV resistente.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo constatou uma alta incidência de citomegalovírus (CMV) em pacientes transplantados renais internados na UTI que apresentam sintomas suspeitos. Nos estudos analisados, os pacientes com infecção por CMV não apresentaram piora clínica em comparação com aqueles sem a infecção. O diagnóstico deve ser ativo, utilizando métodos sensíveis para detectar a viremia, como a antigenemia ou a reação em cadeia da polimerase (PCR). Um desafio crescente no tratamento de pacientes com CMV é a infecção resistente ao ganciclovir, embora esta possa ser combatida com outros antivirais ou inibidores da mTOR. A vigilância imunológica surge como uma ferramenta promissora para identificar pacientes em risco de evolução desfavorável, devendo ser amplamente integrada à prática clínica.

A infecção por citomegalovírus continua a ser uma preocupação significativa nos centros de transplante ao redor do mundo. Apesar dos avanços tecnológicos no diagnóstico e tratamento, a incidência da infecção em pacientes transplantados renais não diminuiu significativamente. Além disso,

há um aumento nos casos de reativação viral mesmo após um ano de tratamento preventivo, assim como uma crescente resistência aos antivirais. Assim, o desafio atual é determinar a abordagem mais adequada em termos de diagnóstico e protocolos antivirais para cada caso clínico, com foco na otimização do tratamento. Este estudo apresenta as diversas formas clínicas da doença, oferecendo clareza aos clínicos. Até a data de conclusão deste relato de caso, a paciente não apresentou complicações após a alta hospitalar, estando em recuperação e acompanhamento ambulatorial, sem prejuízos significativos à funcionalidade renal

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Transplantation: Human organ transplantation. 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/transplantation/organ/en/>> Acesso em: 15 out. 014
2. Kasiske 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.
3. Davi-Neto E, Triboni AH, Paula FJ, Vilas Boas LS, Machado CM, Agena F, et al. A double-blinded, prospective study to define antigenemia and quantitative real-time polymerase chain reaction cutoffs to start preemptive therapy in low-risk, seropositive, renal transplanted recipients. *Transplantation*. 2014;98(10):1077-81.
4. Cordero E, Casasola C, Ecarma R, Danguilan R. Cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients: incidence, clinical profile, and risk factors. *Transplant Proc*. 2012;44(3):694-700.
5. Coli Pinto CH, Sandes-Freitas TV, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO, Felipe CR. História natural de infecção e doença por citomegalovírus (CMV) entre receptores de transplante renal. *Braz J Nephrol*. 2014;36(3 Suppl 1):53-71.
6. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011;58(1):118-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.04.010>
7. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333-60. PMID: 23896556 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31829df29d>
8. Kuo HT, Ye X, Sampaio MS, Reddy P, Bunnapradist S. Cytomegalovirus serostatus pairing and deceased donor kidney transplant outcomes in adult recipients with antiviral prophylaxis. *Transplantation*. 2010;90(10):1091-8.
9. Asberg A, Jardine AG, Bignamini AA, Rollag H, Pescovitz MD, Gahlemann CC, Humar A, Hartmann A; VICTOR Study Group. Effects of the Intensity of Immunosuppressive Therapy on Outcome of Treatment for CMV Disease in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2010;10(8):1881-8.
10. Davi-Neto E, Triboni AH, Paula FJ, Vilas Boas LS, Machado CM, Agena F, et al. A double-blinded, prospective study to define antigenemia and quantitative real-time polymerase chain reaction cutoffs to start preemptive therapy in low-risk, seropositive, renal transplanted recipients. *Transplantation*. 2014;98(10):1077-81.
11. Momin N, Telisinghe PU, Chong VH. Cytomegalovirus colitis in immunocompetent patients. *Singapore Med J*. 2011;52(9):e170-

12. Ono G. Guia de condutas em infecção e doença por citomegalovírus em transplante de rim e rim/pâncreas 2010. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 2010
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int (Suppl)*. 2012; 2 Suppl 1:S19-36
14. Rhee JY, Peck KR, Lee NY, Song JH. Clinical usefulness of plasma quantitative polymerase chain reaction assay: diagnosis of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2011;43(7):2624-9.
15. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333-60. PMID: 23896556 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31829df29d>
16. Felipe C, Ferreira AN, Bessa A, et al. The current burden of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving no pharmacological prophylaxis. *J Bras Nefrol*. 2017;39(4):413-423.
17. Myhre HA, Dorenberg DH, Kristiansen KI, Rollag H, Leivestad T, Asberg A, et al. Incidence and outcomes of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in 1244 kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011;92(2):217-23.