

## Citomegalovírus pós-transplante: o desafio ainda é a prevenção

Cytomegalovirus infection after transplantation: prevention is still the challenge

Autores  
José Otto Reusing Junior <sup>1</sup>  
Elias David-Neto <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, São Paulo - SP, Brasil.

Apesar de avanços recentes no diagnóstico e tratamento do citomegalovírus (CMV), ele continua a ser o principal agente de infecção viral após o transplante. No atual esquema imunossupressor padrão, que inclui tacrolimo e micofenolato, sem prevenção, a incidência de doença citomegálica varia de 17% a 67%,<sup>1,2</sup> a depender do tipo de indução e perfil sorológico. Sua prevenção é, portanto, necessária, mas implica alto custo assistencial, seja através da profilaxia universal ou da terapia preemptiva.

Com satisfação, o trabalho de Felipe *et al.*<sup>3</sup> nos mostra através da maior casuística brasileira (802 pacientes) já publicada, o impacto recente da infecção pelo citomegalovírus no transplante renal. A pequena proporção de receptores soronegativos (6%) comprova que, no Brasil, o foco do problema são os indivíduos de risco intermediário (soropositivos).

O estudo aponta que a ocorrência de infecção pelo CMV implicou mudança na imunossupressão em 63% dos indivíduos (*vs.* 31% no grupo sem CMV). Felizmente, a maioria dos casos de doença era leve e se apresentava como síndrome viral ou com sintomas gastrointestinais (possível doença invasiva). Nenhum óbito foi atribuído ao CMV. Sua infecção se associou a mais episódios subsequentes de rejeição e a pior função do enxerto um ano após o transplante. Embora não tenha sido encontrada diferença na sobrevida do enxerto, o tempo de seguimento de 12 meses foi provavelmente curto para excluir este efeito.

Além do receptor soronegativo, alguns fatores de risco citados na literatura<sup>4</sup>

também se associaram ao CMV nesta casuística: o uso de formulação com ácido micofenólico, globulina antitimócito (ATG), função renal reduzida e idade do receptor. De acordo com seus achados, função reduzida do enxerto tem aparecido como fator de risco para CMV em alguns estudos.<sup>2,4</sup>

Mas um dado merece destaque: a elevada incidência (17%) de doença pelo CMV, a maior parte precoce e ainda durante o período de monitoramento. Essa foi a mesma incidência de outro estudo brasileiro, o qual, entretanto, não implementou nenhuma estratégia preventiva.<sup>1</sup> Não está claro se a baixa eficácia da estratégia de prevenção utilizada por Felipe *et al.*<sup>3</sup> foi em parte devido a problemas logísticos, sensibilidade da antigenemia ou o ponto de corte para tratamento.<sup>1</sup> Mas parece que a frequência quinzenal do exame laboratorial não foi suficiente para evitar doença pelo CMV em pacientes que receberam ATG. O Consenso Internacional atualizado recomenda que o monitoramento para terapia preemptiva seja semanal.<sup>5</sup>

O efeito protetor do inibidor da mTOR (*mammalian target of rapamycin*) contra o CMV e outras infecções virais é bem conhecido, como demonstrado pelo mesmo grupo.<sup>6</sup> Mas ainda não foi provada se sua combinação com dose baixa de inibidor de calcineurina é segura o suficiente para se tornar o esquema imunossupressor inicial padrão no transplante renal.

No Brasil, a profilaxia com valganciclovir oral por 3 meses custa entre 1.880,00 a 7.515,00 dólares<sup>a</sup>. Ou seja,

Data de submissão: 27/09/2017.  
Data de aprovação: 03/10/2017.

Correspondência para:  
José Otto Reusing Junior.  
E-mail: jose.otto@hc.fm.usp.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20170064

3,2-7,1 vezes mais que a abordagem preemptiva, dependendo da função renal e frequência do monitoramento. Devido ao alto custo da profilaxia universal, o caminho para reduzir o impacto do CMV envolve a prevenção direcionada. Uma estratégia direcionada deve ser custo-efetiva e expor menos pacientes à mielotoxicidade das drogas antivirais. Além das variáveis clínicas aqui demonstradas, a avaliação da imunidade celular CMV-específica deverá ter um papel nessa estratificação de risco.<sup>5</sup>

Mesmo num centro transplantador de alto volume e com logística e estrutura bem consolidadas, a prevenção contra o CMV ainda não está otimizada. Nos casos de imunossupressão de manutenção sem inibidor de mTOR, uma nova estratégia de estratificação de risco é necessária. Esperamos que, no futuro, um escore preditivo com estas e outras variáveis seja desenvolvido e testado para orientar a prevenção em subgrupos de maior risco.

## REFERÊNCIAS

1. David-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. PMID: 24839894 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.000000000000189>
2. 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>
3. 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.
4. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Fortun J, Munoz P, Gavalda J, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008;47(7):875-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/591532>
5. 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>
6. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T, et al. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. *Am J Transplant*. 2015;15(10):2655-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13327>

<sup>a</sup> Valor dos antivirais retirado do portal da Anvisa ([www.portal.anvisa.gov.br](http://www.portal.anvisa.gov.br)) em agosto/2017, como preço máximo de venda ao governo, Estado de São Paulo; preço da antigenemia (pp65) pelo Laboratório de Virologia da USP. Não foram contabilizados custos de logística, material, enfermagem ou eventos adversos.