



SOROPREVALÊNCIA DO HERPESVÍRUS HUMANO (HHV-8) E CITOMEGALOVÍRUS (CMV)



EM TRANSPLANTADOS DE FÍGADO NA UNICAMP

Bolsista: Raiza Samenica Esper (raiza.esper@gmail.com) Orientadora: Prof^a Dr^a Ilka F.S.F. Boin (ilkaboin@yahoo.com)

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Raquel B. Stucchi

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Agência Financiadora: PIBIC / CNPq

Palavras – Chave: HHV-8 - CMV - transplante hepático - rejeição - sorologia - antigenemia

INTRODUÇÃO:

O *Citomegalovírus* (CMV) e o *Herpesvírus Humano 8* (HHV-8) pertencem à família *Herpesviridae*, são envelopados e apresentam DNA como material genético. O CMV está amplamente disseminado na população brasileira, com uma soroprevalência que varia de 60 a 90% de indivíduos infectados. O HHV-8 tem apresentado uma distribuição variada na população brasileira, em populações consideradas saudáveis, a soroprevalência para o HHV-8 varia de 1% a 8%.

Com o aumento do número de transplante como forma de aumentar a sobrevida do doente, surge uma nova possibilidade de o indivíduo se infectar pelos herpesvírus e desenvolver as doenças a eles associadas.

O CMV pode ser transmitido por múltiplas vias: contato com secreções contaminadas, amamentação, transmissão congênita, sexual e através do transplante de órgãos. Nos pacientes imunossuprimidos são manifestações clínicas sugestivas de doença por CMV: febre persistente, pneumonia intersticial, retinite, doenças neurológicas, doença gastrointestinal e alterações laboratoriais tais como; leucopenia, trombocitopenia, atipia linfocitária e elevação das enzimas hepáticas.

As vias de transmissão do HHV-8 ainda não foram completamente elucidadas. Vários estudos têm relatado a via sexual como principal, além de outras vias potenciais como a amamentação, contato com secreções contaminadas e através do transplante de órgãos.

Apesar de existir uma preocupação das autoridades brasileiras quanto ao Sarcoma de Kaposi-SIDA, a sorologia para o HHV-8 não é realizada de rotina nas filas de transplante de órgãos apesar da gravidade das doenças relacionadas ao HHV-8 (Sarcoma de Kaposi e linfomas com efusão em cavidades).

O estudo da prevalência de anticorpos anti-HHV-8 no grupo de pacientes submetidos ao transplante de fígado possibilitará conhecer o potencial de transmissão viral através desse procedimento e monitorar os pacientes soropositivos. Ainda, poderá auxiliar na adequação do tratamento imunossupressor, evitando assim o surgimento do SK e outras doenças associadas ao HHV-8 e a rejeição do transplante.

Metodologia:

A monitorização da infecção ativa pelo CMV foi feita utilizando-se a detecção de antígenos virais em células do sangue periférico – Antigenemia - e a detecção de fragmentos de DNA virais pela sua amplificação a partir de células do sangue periférico utilizando o método N-PCR. A antigenemia é bem sensível para a detecção de infecção ativa e tem bom valor preditivo positivo para a Doença por CMV. O N-PCR tem uma alta sensibilidade para detecção de infecção ativa, porém apresenta valor preditivo positivo para doença ainda não muito satisfatório.

A detecção do HHV-8 não foi realizada pela falta do kit para sorologia cuja fabricação foi descontinuada pelo laboratório Biotrin, porém já foi encontrado outro laboratório que fabrica o kit e realizado o contato para a compra do mesmo. As amostras para análise estão devidamente estocadas para o uso assim que o novo kit chegar.

Os testes foram feitos após a coleta do sangue periférico do doador e do receptor (2 tubos de 4mL com EDTA e um tubo seco) no pré transplante e do receptor no pós-transplante com frequência de testes da seguinte forma:

- Semanal até o 30º dia após o transplante;
- Quinzenal após 30 dias e até o 90º dia pós-transplante;
- Mensal após 90 dias e até 1 ano após o transplante.

As amostras de sangue foram coletadas a partir de pacientes atendidos pela Unidade de Fígado e Transplante Hepático (UFTH) do Hospital das Clínicas da UNICAMP e os testes laboratoriais foram realizados no Laboratório de Detecção de Doenças Infeciosas por Técnicas de Biologia Molecular da FCM-UNICAMP.

Os pacientes foram monitorizados em relação à infecção por CMV e os resultados obtidos nos testes foram relacionados com o aparecimento de manifestações clínicas. A evolução clínica dos pacientes foi baseada em dados do prontuário do paciente e dados colhidos com a equipe médica da UFTH.

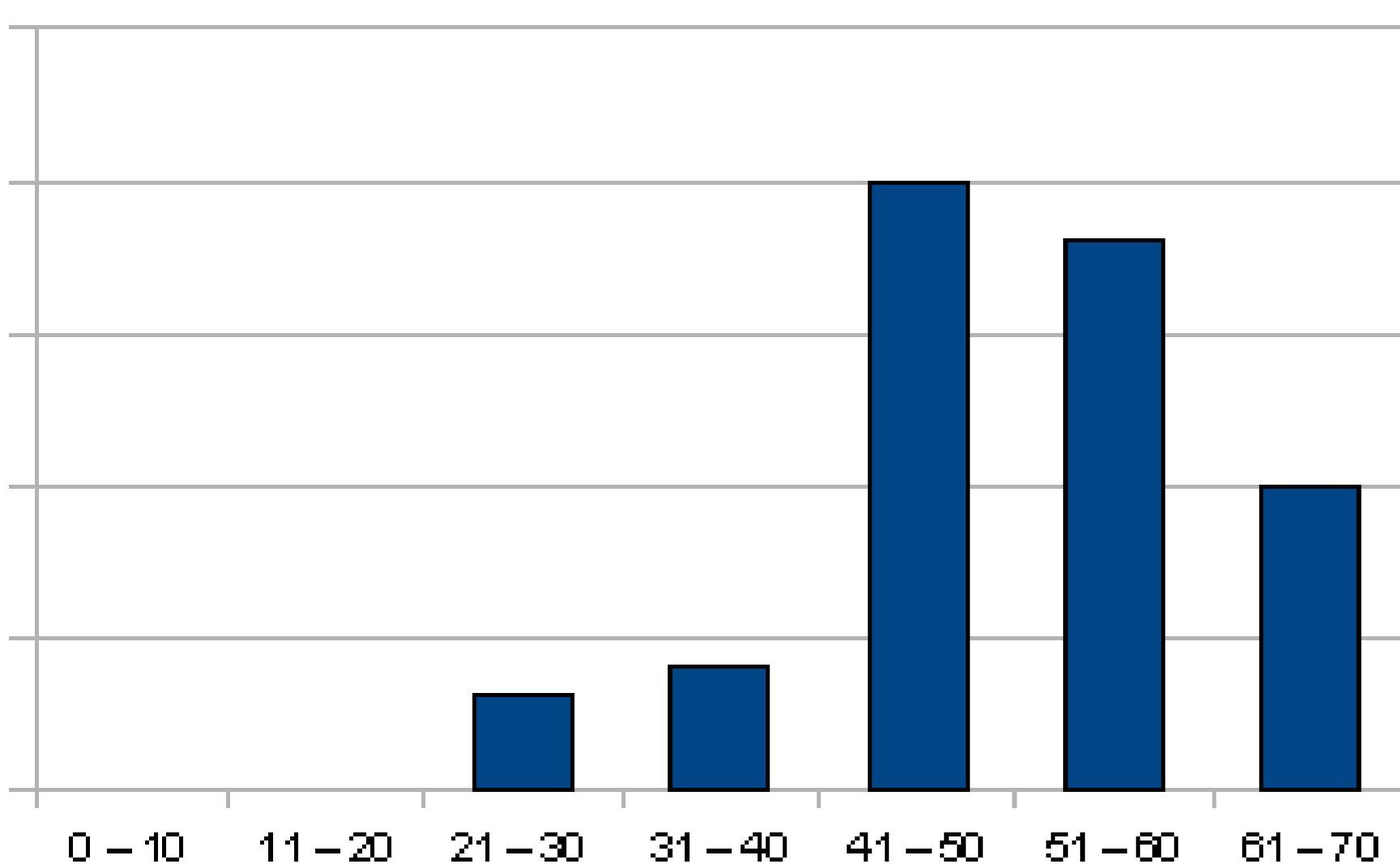
Todos os pacientes que participaram desse trabalho foram informados sobre os procedimentos a serem adotados e concordaram com a sua realização. As famílias dos doadores também concordaram com a coleta do material necessário ao estudo.

Resultados e Discussão:

A - Característica dos receptores de transplante hepático em relação ao sexo:

Homens	42	(76,36%)
Mulheres	13	(23,64%)
Total	55	(100%)

B - Característica dos receptores de transplante hepático em relação a idade:



Idade	N.º de pacientes	%
0 – 10	0	0,00%
11 – 20	0	0,00%
21 – 30	3	5,45%
31 – 40	4	7,27%
41 – 50	20	36,36%
51 – 60	18	32,73%
61 – 70	10	18,18%
Total	55	100,00%

C- A doença de base que motivou o transplante:

Doença de Base dos Receptores	Pacientes	%
Cirrose Hepática por vírus C	37	67,27%
Cirrose Alcoólica	16	29,09%
Carcinoma Hepatocelular	15	27,27%

*Alguns pacientes tiveram mais de uma doença de base

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

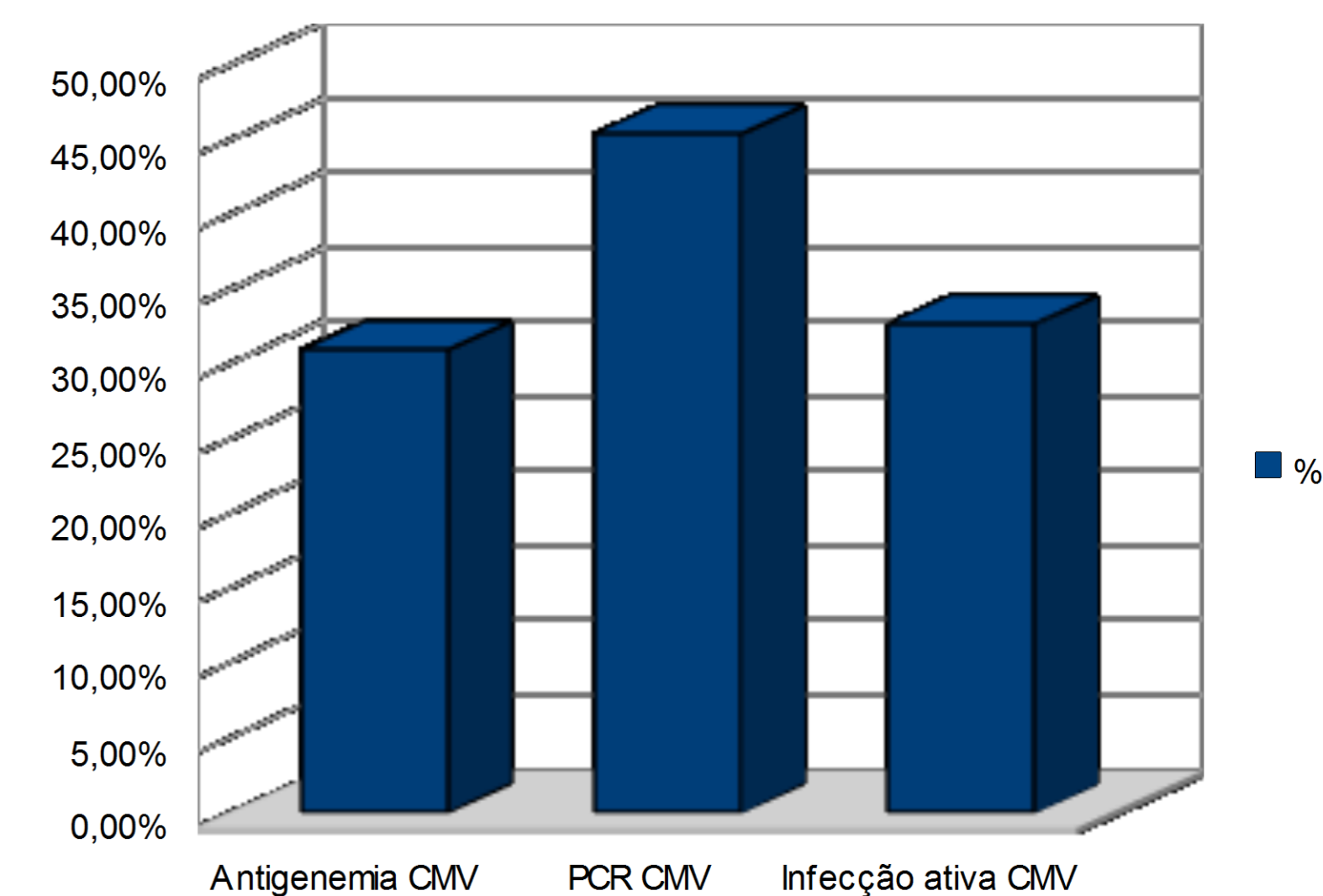
Antigenemia: O teste de antigenemia foi considerado positivo a partir de uma célula positiva (célula com núcleo acastanhado) por campo e o resultado foi comunicado à UFTH (Unidade de Fígado e Transplante Hepático do HC-UNICAMP)

N-PCR para CMV: nas amostras positivas foi observado um fragmento de DNA de 159 pares de bases, ao passo que não foi amplificado nenhum fragmento nas amostras negativas.

Diagnóstico de infecção ativa para CMV : 2 ou mais N-PCR positivos consecutivos (intervalo menor ou igual à 30 dias) e/ou antigenemia positiva (1 ou mais células positivas)

Neste estudo, dos 55 pacientes estudados, 17 (30,91%) apresentaram pelo menos um resultado positivo para Antigenemia do CMV e 45,45% (25/55) apresentaram pelo menos um resultado positivo para PCR do CMV.

Antigenemia CMV	PCR CMV no Sangue			Total
	Positivo	Negativo	Total	
	11	6	17	
Negativo	14	24	38	
	Total	25	30	55



Em 18 dos 55 pacientes acompanhados (32,73%) conseguimos identificar infecção ativa pelo CMV, sendo que destes 18 pacientes, 4 (22,22%) tiveram provável doença por CMV.

Antigenemia CMV	Provável Doença			Total
	Positivo	Não	Total	
	4	13	17	
Negativo	4	34	38	
Total	8	47	55	

S = 50% E = 72,34% VP+ = 23,53% VP- = 89,47%

PCR CMV no Sangue	Provável Doença			Total
	Positivo	Não	Total	
	1	24	25	
Negativo	7	23	30	
Total	8	47	55	

S = 12,5% E = 48,93% VP+ = 4% VP- = 76,66%

Dos 8 pacientes que tiveram provável doença por CMV, 50% (4/8) apresentaram rejeição do enxerto.

Em relação ao tratamento e prevenção da infecção pelo CMV a administração profilática de medicamentos antivirais tem sido efetiva em reduzir a infecção por CMV em pacientes submetidos a transplante de órgãos.

O tratamento da doença ativa causada pelo CMV está limitado no Brasil a pacientes imunocomprometidos e restrita a dois agentes antivirais: ganciclovir e foscarnet, ambos com ação inibidora da replicação viral, enquanto administrados.

Existem duas alternativas distintas para se evitar a ocorrência da doença em grupo de pacientes sob risco de doença pelo CMV: a primeira é administrar agentes antivirais (ganciclovir ou foscarnet) em todos os pacientes soropositivos, porém este tratamento expõe um número substancial de pacientes a um medicamento potencialmente tóxico; a segunda alternativa é a utilização de métodos laboratoriais mais rápidos e sensíveis que permitam a detecção precoce de replicação viral ativa, evitando custos e toxicidade desnecessários de terapêutica específica.

Nesse estudo, a estratégia utilizada para prevenção de doença por CMV foi o tratamento precoce da infecção viral ativa.

Conclusão:

A prevalência de infecção ativa por CMV em nossa população de estudo foi 30,91%. No grupo de pacientes sem a provável doença (n=47), 14 pacientes (29,78%) tiveram infecção ativa pelo CMV.

Detectamos infecção ativa por CMV em 18 pacientes estudados e destes 12 (66,66%) foram sintomáticos.

Os testes utilizados para detecção dessa infecção viral fizeram diagnóstico precoce em 50% dos pacientes com CMV.

Os resultados obtidos e os inúmeros estudos sobre o impacto clínico na detecção e tratamento desse herpesvírus em pacientes transplantados hepáticos mostram a importância de estudarmos sua prevalência, métodos diagnósticos e seu impacto clínico em nosso meio. Por sua prevalência nesse grupo de pacientes e pelo impacto clínico observado, é importante o acompanhamento dos transplantados hepáticos quanto à infecção do CMV (se não devidamente tratada pode levar à rejeição e/ou óbito) sendo que esses dados não devem ser ignorados pela equipe médica que acompanha o paciente, já que irão influenciar significativamente no prognóstico dos mesmos.