



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



UNICAMP

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

Co-autoras: Arlete Milan - Ana Maria Sampaio

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - FACULDADE DE CIÊNCIAS

MÉDICAS

Agência Financiadora: PIBIC / CNPq

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

INTRODUÇÃO:

O *Citomegalovirus* (CMV) e o *Herpesvirus 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.

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, mas não é questionada a sua transmissão 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. Pela dificuldade de aquisição do kit 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 Infecciosas 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.

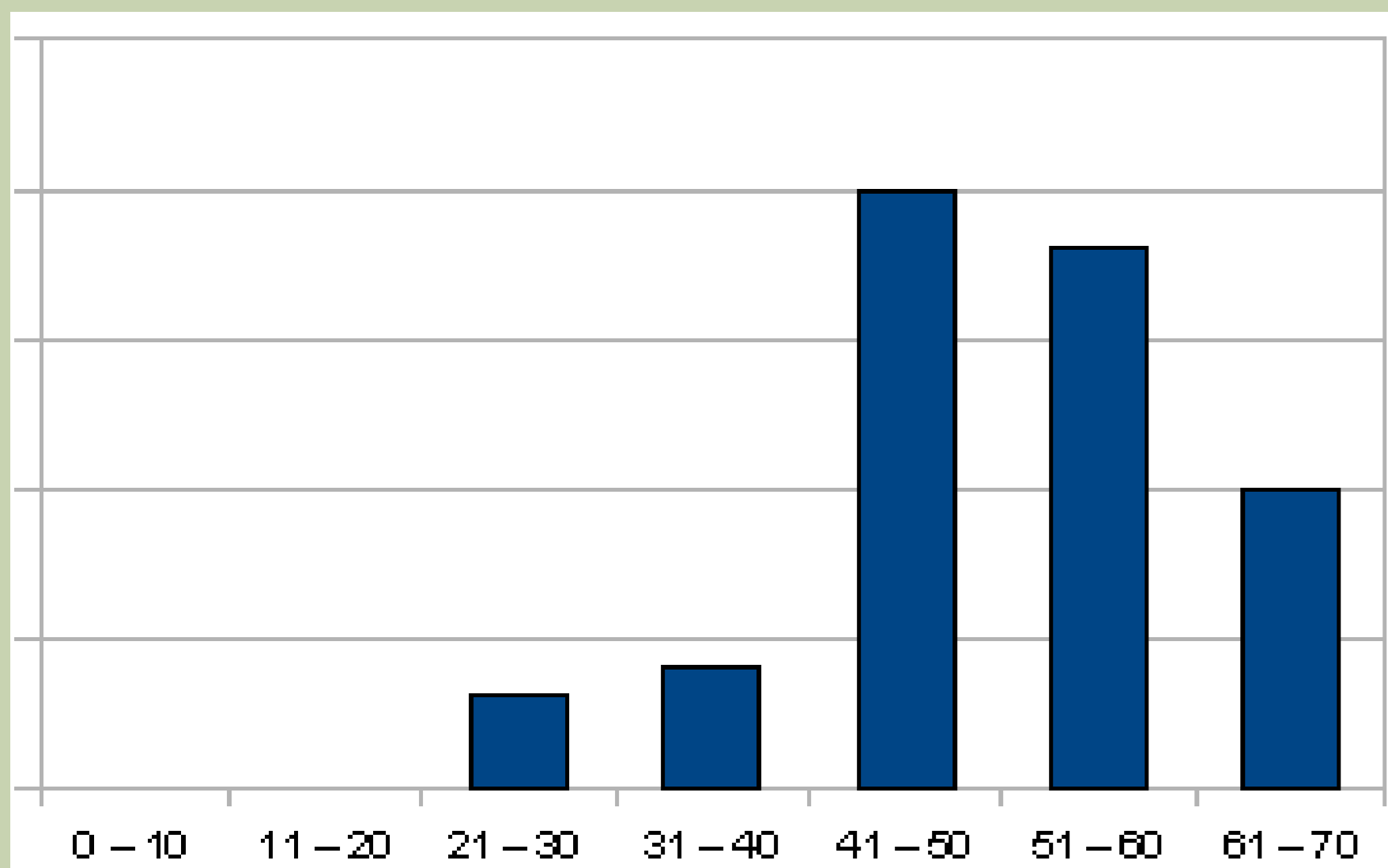
Todos os pacientes que participaram desse trabalho foram informados sobre os procedimentos a serem adotados e concordaram com a sua realização. As famílias dos doadores também concordaram com a coleta do material necessário ao estudo.

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)

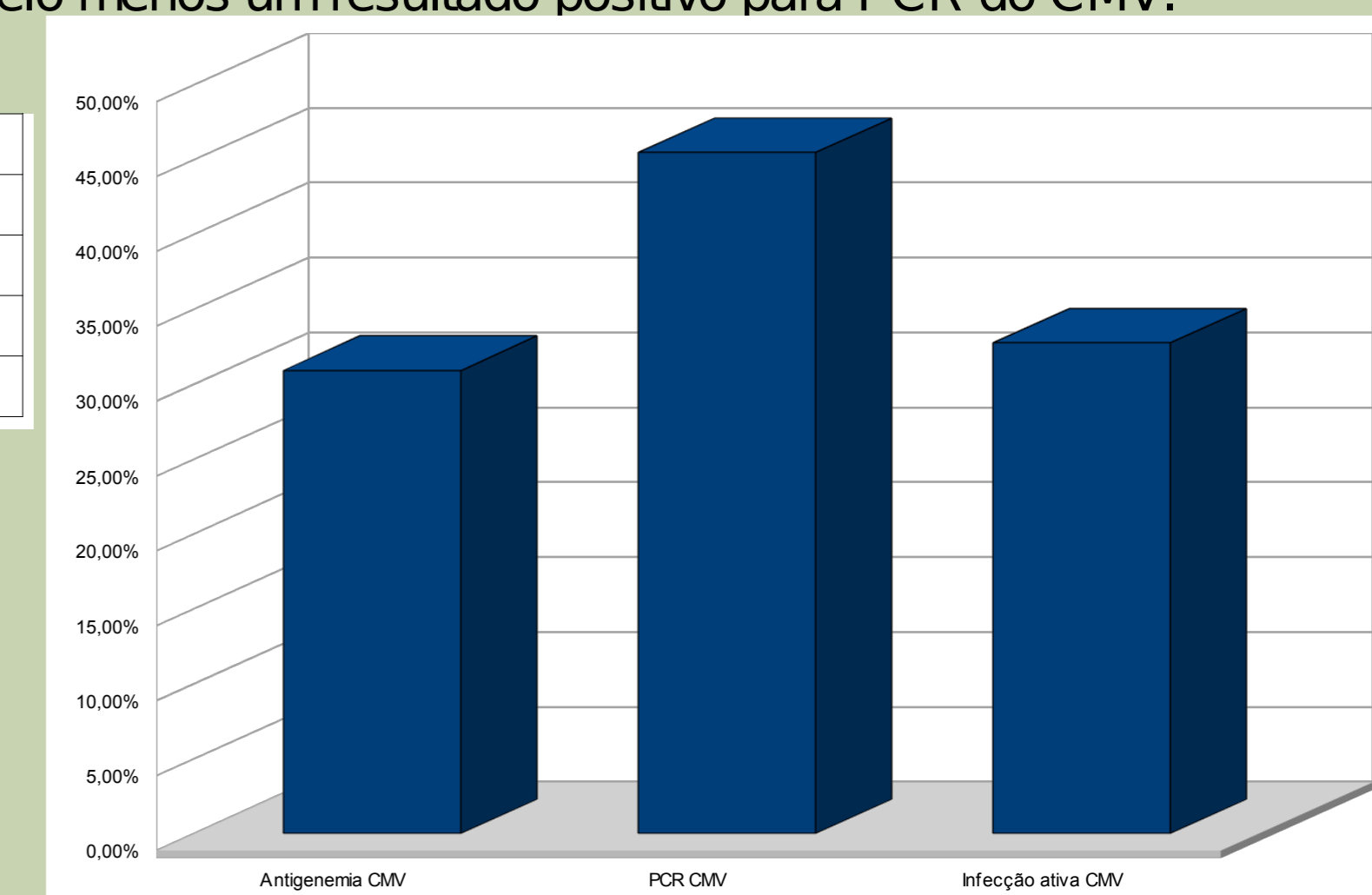
N-PCR para CMV: nas amostras positivas foi observado um fragmento de DNA de 159 pares de bases, ao passo que não foi amplificado nenhum fragmento nas amostras negativas.

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.

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

Resultados	Pacientes	%
Antigenemia CMV	17	30,91%
PCR CMV	25	45,45%
Infecção ativa CMV	18	32,73%



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.

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

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

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.

HHV-8:

Devido à alta relação Sarcoma de Kaposi - HIV, analisamos as sorologias para HIV em busca de portadores uma vez que os sintomas da infecção são mais prevalentes nestes.

Apenas um paciente apresentava **infecção pelo HIV** que não teve infecção ativa pelo CMV, mas rejeitou o transplante.

O paciente em questão evoluiu no pós transplante com plaquetopenia, alterações das enzimas hepáticas. Como sintomas apresentou quadro de diarreia e infecção com abscesso hepático evoluindo para septicemia e óbito 4 meses após o transplante mais diagnóstico de rejeição do transplante realizado por biópsia hepática.

Nenhum paciente apresentou o rash cutâneo, que é bem sugestivo da infecção pelo HHV-8, e os demais **sintomas se confundem com a infecção pelo CMV**, para que se possa afirmar alguma suspeita sobre o quadro de infecção.

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.