

Sanmya Danielle Rodrigues dos Santos<sup>1</sup>,  
Antonio Tonete Bafi<sup>1,2</sup>, Flávio Geraldo Rezende  
de Freitas<sup>1,2</sup>, Luciano César Pontes de Azevedo<sup>1</sup>,  
Flávia Ribeiro Machado<sup>1</sup>

# Prevalência de doença por citomegalovírus em transplantados renais em unidade de terapia intensiva

*Prevalence of cytomegalovirus disease in kidney transplant patients in an intensive care unit*

1. Departamento de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

2. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital do Rim - São Paulo (SP), Brasil.

## RESUMO

**Objetivos:** Definir frequência de doença por citomegalovírus dentre pacientes transplantados renais na unidade de terapia intensiva nos quais houve a suspeita desta complicação; identificar fatores predisponentes e possível impacto na evolução clínica.

**Métodos:** Estudo retrospectivo observacional, no qual foram incluídos pacientes transplantados renais acima de 18 anos, internados por quaisquer motivos em uma unidade de terapia intensiva, com pelo menos uma coleta de antigenemia ou reação em cadeia da polimerase para citomegalovírus durante internação. Doença por citomegalovírus foi definida por antigenemia positiva ou reação em cadeia da polimerase acima de 500 cópias/mL, na presença de sintomas, no contexto clínico apropriado, conforme julgamento do médico assistente.

**Resultados:** Foram incluídos 99 pacientes (idade:  $53,4 \pm 12,8$  anos, 71,6% homens). A doença por citomegalovírus foi diagnosticada em 39 pacientes (39,4%). Sintomas respiratórios (51%),

piora clínica inespecífica (20%) ou sintomas gastrointestinais (14%) foram os principais motivos para coleta de exames. O tempo de transplante foi menor naqueles com doença por citomegalovírus em relação àqueles sem este diagnóstico (6,5 meses e 31,2 meses;  $p = 0,001$ ), bem como uso de pulsoterapia nos últimos 6 meses (41% e 16,9%;  $p = 0,008$ ) e uso prévio de timoglobulina no último ano (35,9% e 6,8%;  $p < 0,001$ ). No modelo de regressão logística, somente o tempo de transplante e o uso de timoglobulina associaram-se à maior frequência de citomegalovírus. Não houve diferença na evolução clínica entre pacientes com ou sem doença por citomegalovírus.

**Conclusão:** Em pacientes transplantados renais com suspeita de doença por citomegalovírus, a prevalência foi alta. O tempo de transplante menor que 6 meses e o uso de timoglobulina no último ano devem aumentar a suspeita do intensivista para esta complicação.

**Descritores:** Transplante de rim; Citomegalovírus; Doença crítica; Imunossupressão; Unidades de terapia intensiva

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 9 de janeiro de 2017

Aceito em 7 de junho de 2017

## Autor correspondente:

Sanmya Danielle Rodrigues dos Santos  
Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva  
Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo  
Rua Napoleão de Barros 715, 6º andar  
CEP: 04024-900 - São Paulo (SP), Brasil  
E-mail: sanmyasantos@gmail.com

**Editor responsável:** Pedro Póvoa

DOI: 10.5935/0103-507X.20170070

## INTRODUÇÃO

O citomegalovírus (CMV) tem a capacidade de permanecer latente na célula hospedeira após uma infecção aguda.<sup>(1)</sup> Um desequilíbrio entre o sistema imune e o vírus latente, causado, por exemplo, por terapia imunossupressora, pode resultar em reativação viral e doença clinicamente manifesta.<sup>(2)</sup>

A doença por CMV é uma complicação com alta prevalência entre pacientes transplantados renais,<sup>(3-7)</sup> embora haja grande variação entre os estudos, com oscilações entre 5,8% a 100%.<sup>(4-7)</sup> Há várias razões para esta variação, mas os tipos de população estudada, de imunossupressão<sup>(8)</sup> e de teste diagnóstico utilizado<sup>(7)</sup>

estão entre as principais. Relatos mostram, em pacientes admitidos em hospitais, prevalências oscilando entre 13,3% a 39,2%,<sup>(3,6,9-11)</sup> enquanto estudo conduzido em pacientes ambulatoriais mostrou prevalência de 5,8%.<sup>(5)</sup> Os fatores de risco relacionados à doença por CMV após transplante renal são principalmente o tipo de imunossupressão<sup>(8,12)</sup> e o *status* sorológico para CMV do doador e do receptor, com a combinação doador positivo e receptor negativo, caracterizando-se como a de maior risco.<sup>(5,12)</sup> A citomegalovirose leva à disfunção imunológica e está associada a risco de rejeição de órgão; da mesma forma, o tratamento da rejeição também aumenta exponencialmente o risco de doença por CMV,<sup>(5,12-14)</sup> motivo pelo qual os esquemas de profilaxia pós-transplante ou terapia preemptiva são utilizados.<sup>(3)</sup>

Todos os estudos citados avaliaram pacientes admitidos no hospital, mas não especificamente a população de pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI). Nos últimos anos, vários estudos demonstraram que pacientes internados em UTI e sem história prévia de imunossupressão também estão sob risco de desenvolver doença por CMV.<sup>(15-17)</sup>

Neste cenário, é importante a suspeita clínica deste diagnóstico nos transplantados renais por parte do intensivista diante de pacientes com sinais clínicos sugestivos de doença por CMV, visto que a terapia empírica, por vezes, é necessária pela potencial gravidade do quadro. Assim, desenhamos este estudo, com o objetivo de definir a prevalência de doença por CMV dentre os pacientes transplantados renais na UTI com suspeita clínica desta complicação infecciosa, identificar seus fatores predisponentes e analisar seu impacto na evolução clínica destes pacientes.

## MÉTODOS

Trata-se de estudo retrospectivo observacional, no qual foram analisados dados obtidos nos prontuários dos pacientes transplantados renais internados na UTI do Hospital do Rim. Incluímos todos os pacientes com mais de 18 anos, com pelo menos uma coleta de antigenemia ou reação em cadeia da polimerase (PCR) para CMV durante a internação na UTI ou nas 48 horas que a antecederam, no período de setembro de 2011 a agosto de 2013. A solicitação dos exames foi feita pela equipe assistencial sempre que houvesse suspeita clínica de doença por CMV.

Foram excluídos pacientes que tiveram perda do enxerto há mais de 6 meses, aqueles com diagnóstico de CMV na admissão e com um segundo episódio de doença por CMV na mesma internação hospitalar. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola Paulista

de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (CEP - UNIFESP), que não julgou necessária a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, dada a característica observacional e retrospectiva do estudo.

A relação dos pacientes que tiveram coleta de antigenemia ou PCR para CMV foi fornecida pelo laboratório e, a partir do número de registro, o prontuário dos pacientes era localizado no sistema eletrônico e no serviço de arquivo médico do hospital. Doença por citomegalovírus (Grupo CMV) foi definida como presença de antigenemia para CMV positiva, ou seja, maior ou igual a uma célula, em pacientes sintomáticos, no contexto clínico apropriado, conforme julgamento do médico assistente, conforme protocolo do serviço.<sup>(18)</sup> Também foi considerada doença por CMV a positividade de PCR acima de 500 cópias/mL para CMV, conforme protocolo do serviço.<sup>(18)</sup> Os demais pacientes foram considerados sem doença por CMV (Grupo não CMV).

Por meio de uma ficha clínica padronizada, informações demográficas, clínicas e laboratoriais relacionadas ao paciente, ao transplante e à sua doença foram coletadas por ocasião da internação e durante a permanência na UTI. Pulsoterapia foi caracterizada pela administração de doses maiores ou iguais a 500mg de metilprednisolona, conforme protocolo institucional. Registrou-se o uso prévio de Thymoglobuline®, globulina antitimócito (timoglobulina) em qualquer época pós-transplante, bem como o uso nos últimos 12 meses. Dados sobre o uso de profilaxia para CMV foram também coletados. As variáveis coletadas possibilitaram o cálculo do *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS 3).<sup>(19,20)</sup> O *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA),<sup>(21)</sup> para a avaliação da gravidade das disfunções orgânicas, foi coletado no primeiro dia de UTI. Nenhum exame adicional foi coletado para viabilizar o estudo. Todas as informações coletadas, inclusive os resultados dos demais exames laboratoriais, faziam parte dos processos de avaliação e cuidado de rotina na UTI. Foram considerados os piores valores dos exames laboratoriais durante toda a internação na UTI para os pacientes do Grupo Não CMV, enquanto nos pacientes do Grupo CMV registraram-se apenas os piores exames após o diagnóstico da doença. Sepsis foi diagnosticada conforme os critérios do consenso de 1992.<sup>(22)</sup> Os critérios para o diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório agudo foram os do consenso de Berlim.<sup>(23)</sup>

Os desfechos primários de interesse foram letalidade na UTI e no hospital, tempo de permanência na UTI e no hospital, tempo de sedação e de uso de vasopressores, dias livre de UTI e de ventilação mecânica em 28 dias, além de presença de lesão renal aguda e necessidade de

terapia substitutiva renal. Lesão renal aguda foi definida de acordo com os critérios do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO),<sup>(24)</sup> comparando a creatinina na alta da UTI com a basal, a qual foi calculada com base na média dos últimos 3 meses, desconsiderando-se internações neste período.

Todos os pacientes foram acompanhados obrigatoriamente até a saída hospitalar (alta, óbito ou transferência).

### Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas em número e porcentual. Os resultados das variáveis contínuas foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (percentil 25% - 75%), de acordo com sua distribuição. A normalidade da distribuição foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste qui quadrado de Pearson e teste exato de Fisher, e as variáveis contínuas por meio dos testes de Mann-Whitney e *t* de Student, de acordo com sua distribuição.

Na análise univariada, foram selecionadas como potenciais preditores de infecção por CMV aquelas com valor de  $p < 0,05$ . As mesmas foram submetidas à análise multivariada, utilizando modelos de regressão logística binária com método *enter*. Os resultados da análise multivariada foram expressos em razões de chance com respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%).

Todos os cálculos estatísticos foram realizados no *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 22.0. Em todas as análises, foi adotado como nível para significância estatística valor de  $p < 0,05$  bicaudado.

### RESULTADOS

No período estudado, 110 pacientes foram submetidos à coleta de material para detecção de antigenemia para CMV ou quantificação do PCR para o vírus, segundo suspeita clínica da equipe assistencial, nenhum em pós-operatório imediato do transplante. Dos 110 pacientes, 2 foram excluídos por já estarem em tratamento para infecção por CMV no momento da admissão na UTI e 9 porque seus prontuários não foram localizados, resultando em 99 pacientes incluídos na análise. As características dos pacientes estão disponíveis na tabela 1.

A coleta dos exames para diagnóstico de CMV foi motivada, na maioria das vezes, por sintomas respiratórios (51%), nova febre e piora clínica inespecífica (20%) ou sintomas do trato gastrointestinal (14%). Foram diagnosticados com CMV 39 pacientes (39,4%) (Tabela 2). Destes, 20 (51,2%) tiveram antigenemia positiva na

primeira coleta, 4 (10,3%) tiveram antigenemia positiva na segunda coleta e 15 (38,5%) foram diagnosticados por positividade do PCR. Quatro (10,3%) pacientes tiveram resultados positivos tanto para antigenemia quanto para o PCR. Dez (25,6%) pacientes foram submetidos à biópsia intestinal, e três (7,7%) tiveram resultado positivo, mas dois (5,1%) já tinham antigenemia positiva e um (2,6%) tinha PCR positivo. Dois pacientes tiveram um segundo episódio de doença por CMV, mas apenas o primeiro episódio foi incluído na análise.

Em relação à sorologia para CMV pré-transplante, 81 receptores (81,8%) tinham sorologia positiva, enquanto que, nos doadores, esta porcentagem era de 52,0% (Tabela 1). Embora a informação não estivesse disponível para todos os pacientes, apenas em três situações a sorologia do doador foi positiva, enquanto a do receptor era negativa. Nenhum dos pacientes recebia profilaxia para CMV, de acordo com a prática institucional.

Pacientes com diagnóstico de CMV não diferiram daqueles sem este diagnóstico no tocante a características demográficas, origem, motivos da internação e presença de comorbidades. Entretanto, o tempo de transplante foi menor naqueles cujo diagnóstico de CMV foi confirmado (6,5 meses) em relação àqueles sem esta confirmação (31,2 meses), com  $p = 0,001$ . O Grupo com CMV confirmada recebeu mais frequentemente pulsoterapia nos últimos 6 meses do que o Grupo sem CMV (41% *versus* 16,9%;  $p = 0,008$ ). Tanto o uso prévio de timoglobulina em qualquer época pós-transplante como o uso nos últimos 12 meses se associaram à maior frequência de diagnóstico de CMV (uso prévio: 46,2% *versus* 23,7%;  $p = 0,02$ ; últimos 12 meses: 35,9% *versus* 6,8%;  $p < 0,001$ ) (Tabela 2).

A análise multivariada mostrou que pacientes com tempo de transplante menor que 6 meses apresentaram mais chance de desenvolver CMV do que aqueles com mais de 6 meses de transplante (*odds ratio* - OR 4,375; IC95% 1,497 - 12,785  $p = 0,007$ ). Da mesma forma, aqueles pacientes que usaram timoglobulina no último ano também apresentaram maior chance de infecção por CMV, quando comparados com aqueles que não usaram timoglobulina (OR 4,855; IC95% 1,344 - 17,530;  $p = 0,016$ ).

Receberam tratamento 32 pacientes (82%) do Grupo CMV, sendo 31 tratados com ganciclovir e apenas 1 com foscarnet, por não apresentar melhora clínica após uso do ganciclovir. Sete pacientes do Grupo CMV não receberam tratamento, seis morreram antes da disponibilização dos resultados, sendo cinco antes do resultado do PCR e um paciente antes do resultado da antigenemia. Entre eles, quatro tinham recebido timoglobulina no último ano e

**Tabela 1** - Características gerais da população, de acordo com a presença ou não de doença por citomegalovírus

Características	Global (n = 99)	CMV (n = 39)	Não CMV (n = 60)	Valor de p
Idade (anos)	53,4 ± 12,8	53,9 ± 11,9	53,3 ± 13,4	0,820
Sexo masculino	71 (71,7)	26 (66,7)	45 (75,0)	0,368
Escore SOFA (pontos)	5,2 ± 2,8	4,9 ± 2,7	5,4 ± 2,8	0,389
Escore SAPS3 (pontos)	52,1 ± 11,9	52,4 ± 12,9	51,8 ± 11,3	0,807
Origem				0,198
Enfermaria	49 (49,5)	18 (46,2)	31 (51,7)	
Pronto socorro	43 (43,4)	16 (41,0)	27 (41,0)	
Centro cirúrgico	7 (7,1)	5 (12,8)	2 (3,3)	
Motivo da internação				0,167
Sepse/choque séptico	72 (72,7)	28 (71,8)	44 (73,3)	
Neurológico	11 (11,1)	3 (7,7)	8 (13,3)	
Monitorização pós-operatória	8 (8,1)	6 (15,4)	2 (3,3)	
Outros	8 (8,1)	2 (5,2)	6 (10,0)	
Comorbidades				
Hipertensão arterial sistêmica	66 (66,7)	28 (71,8)	38 (63,3)	0,383
Diabetes mellitus	31 (31,3)	9 (23,1)	22 (36,7)	0,154
Doença arterial coronariana	6 (6,1)	3 (7,7)	3 (5,0)	0,583
Dados sobre transplante				
Transplante renal	94 (94,9)	37 (94,9)	57 (95)	0,977
Doador falecido	75 (75,8)	28 (71,8)	47 (78,3)	0,458
Doador vivo	24 (24,2)	11 (28,2)	13 (21,7)	
Transplante duplo	5 (5,1)	2 (5,1)	3 (5,0)	0,977
Tempo de transplante (meses)	22,1 (5,43 - 53,3)	6,5 (1,13 - 28,2)	31,2 (14,6 - 80,7)	0,001
Tempo de transplante				< 0,0001
< 180 dias	25 (25,2)	18 (46,2)	7 (11,6)	
≥ 180 dias	74 (74,7)	21 (53,8)	53 (88,3)	
Re-transplante	6 (6,1)	2 (5,1)	4 (6,7)	0,754
Função tardia do enxerto	51 (51,5)	19 (48,7)	32 (53,2)	0,653
Uso de imunossupressor				
Tacrolimus	72 (72,7)	30 (76,9)	42 (70,0)	0,450
Micofenolato	61 (61,6)	24 (61,5)	37 (61,7)	0,990
Prednisona	94 (94,9)	37 (94,9)	57 (95,0)	0,977
Pulsoterapia nos últimos 6 meses	26 (26,3)	16 (41,0)	10 (16,9)	0,008
Uso prévio de timoglobulina	32 (32,2)	18 (46,2)	14 (23,7)	0,020
No último ano	18 (18,2)	14 (35,9)	4 (6,8)	< 0,001
CMV-IgG pré-transplante*				
Receptor positivo	81 (81,8)	33 (84,6)	48 (80,0)	0,679
Doador positivo	26 (52,0)	9 (50,0)	17 (53,1)	0,832
Mismatch†	3 (6,3)	1 (5,9)	2 (6,5)	0,938

CMV - citomegalovírus; SAPS - *Simplified Acute Physiological Score*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; CMV-IgG - sorologia IgG para cytomegalovírus. \* Dados disponíveis para 88 receptores e 50 doadores; † *Mismatch* indica sorologia do doador positiva e receptor negativa. Resultados expressos como número (%), média ± desvio padrão ou mediana [percentil 25 - 75%].

**Tabela 2** - Características evolutivas dos pacientes com e sem doença por citomegalovírus

Características	Global (n = 99)	CMV (n = 39)	Não CMV (n = 60)	Valor de p
Razão para suspeita clínica				0,309
Sintomas respiratórios	51 (0,51)	19 (0,48)	32 (0,53)	
Novo quadro de febre ou piora clínica	20 (0,20)	7 (0,18)	13 (0,21)	
Dor/distensão abdominal ou diarreia	14 (0,14)	8 (0,20)	6 (0,1)	
Sangramento	6 (0,06)	2 (0,05)	5 (0,08)	
Pancitopenia	2 (0,02)	1 (0,02)	1 (0,016)	
Úlceras orais	1 (0,01)	1 (0,02)	0	
Não identificado	5 (0,05)	2 (0,05)	3 (0,05)	
Evolução na UTI				
Uso de vasopressores	71 (71,7)	31 (79,5)	40 (66,7)	0,166
Uso de ventilação mecânica	75 (75,8)	31 (79,5)	44 (73,3)	0,485
SDRA	28 (28,3)	13 (33,3)	15 (25)	0,036
Transfusão de hemoderivados	48 (48,5)	24 (61,5)	24(40)	0,036
Alterações laboratoriais*				
Leucócitos				0,931
Leucopenia	31 (31,3)	13 (33,3)	18 (30)	
Leucocitose	49 (49,5)	19 (48,7)	30 (50)	
Sem alterações	19 (19,2)	7 (17,9)	12 (20)	
Plaquetopenia	40 (40,4)	13 (33,3)	27 (45)	0,248
Alteração de LDH	59 (83,1)	21 (87,5)	38 (80,9)	0,479
Alteração de TGO	18 (20,7)	7 (22,6)	11 (19,6)	0,746
Alteração de TGP	14 (16,1)	7 (22,6)	7 (12,5)	0,220
Alteração de bilirrubinas	20 (23,5)	9 (30)	11 (30)	0,299
Hemoglobina		7,0 [6,0 - 8,7]	7,5 [6,5 - 10,0]	0,05
Tempo para coleta de AgCMV (dias)	2,2 (0 - 4,0)	0 (0 - 5,0)	2,0 (1,0 - 4,0)	0,632
Tratamento do CMV				
Tratamento	34 (34,1)	32 (82,0)	2 (3,3)	< 0,0001
Tempo de tratamento (dias)		13,1 ± 6,7	5,5 ± 0,7	< 0,0001
Desfechos				
Mortalidade na UTI	65 (65,7)	26 (66,7)	39 (65)	0,865
Mortalidade hospitalar	75 (75,8)	31 (79,5)	44 (73,3)	0,485
Tempo permanência UTI (dias)	9,0 (6,0 - 18,0)	14,0 (7,0 - 31,0)	8,0 (5,25 - 16,0)	0,634
Tempo permanência hospital (dias)	19,0 (11,0 - 38,0)	31,0 (17,0 - 53,0)	14,5 (9,25 - 30,75)	0,001
Tempo livre de VM (dias)	6,0 (3,0 - 22,00)	7,0 [3,0 - 22,0]	4,0 (2,0 - 20,0)	0,461
Tempo livre de UTI (dias)	0 (0 - 5)	0 (0 - 14,0)	0 (0 - 4,0)	0,437
Tempo de sedação (dias)	4,0 (0 - 9,0)	5,0 (1,0 - 11,0)	4,0 (0,0 - 8,0)	0,278
Tempo de vasopressores (dias)	3,0 (0 - 7,0)	3,0 (1,0 - 7,0)	3,0 (0 - 6,7)	0,322
Disfunção renal	70 (70)	28 (71)	42 (70)	0,848
Necessidade de TSR				0,328
Sem necessidade de TSR	25 (25,3)	7 (17,9)	18 (30)	
TSR antes de da admissão na UTI	14 (14,1)	5 (12,8)	9 (15)	
TSR após admissão da UTI	60 (60,6)	27 (62,9)	33 (55)	

CMV - citomegalovírus; UTI - unidade de terapia intensiva; SDRA - síndrome do desconforto respiratório agudo; LDH - lactato desidrogenase. TGO - transaminase glutâmico oxalacética. TGP - transaminase glutâmico pirúvica. AgCMV - antigenemia para citomegalovírus; VM - ventilação mecânica; TSR - terapia substitutiva renal. \* Leucopenia  $\leq$  4.000 leucócitos/mm<sup>3</sup>; leucocitose  $\geq$  12.000 leucócitos/mm<sup>3</sup>; plaquetopenia  $\leq$  100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>; alteração de LDH  $\geq$  250U/L; alteração de TGO  $\geq$  200U/L; alteração de TGP  $\geq$  200 U/L; alteração de bilirrubina  $\geq$  2,0mg/dL. Resultados expressos como número (%), média  $\pm$  desvio padrão ou mediana [percentil 25 - 75%].

tinham menos de 6 meses de transplante; os outros três não apresentavam os fatores de risco encontrados neste estudo. Um dos pacientes sobreviventes tinha PCR positiva e também não recebeu tratamento antiviral, pois apresentou melhora clínica espontânea antes dos resultados dos exames. Ele também tinha menos de 6 meses de tratamento e recebera timoglobulina no último ano.

Durante a permanência na UTI, os dois grupos apresentaram evolução semelhante quanto à necessidade de vasopressor e uso de ventilação mecânica. Pacientes com CMV tiveram mais frequentemente o diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório agudo e usaram mais hemocomponentes (Tabela 2). A mortalidade, tanto na UTI quanto intra-hospitalar, foi semelhante nos dois grupos.

## DISCUSSÃO

A comparação do nosso resultado da prevalência com outros estudos é complexa, pois as populações analisadas e os critérios para definição de doença ou infecção assintomática não são uniformes. Usualmente, os estudos consideram como infecção a identificação laboratorial ou microbiológica de CMV na ausência de sintomas clínicos. Esta distinção é fundamental para a adequada avaliação da prevalência de doença por CMV, caracterizada pela presença de infecção por CMV e sintomatologia compatível. Há relatos de prevalência semelhante (39,2%) utilizando apenas antigenemia e presença de sintomas,<sup>(3)</sup> enquanto estudos usando também aumentos de títulos de anticorpos, além destes critérios, mostram prevalência mais baixa (5,8%) entre pacientes ambulatoriais. Outros estudos avaliaram a prevalência em pacientes fora da UTI, encontrando doença por CMV em 19% e 16,6% dos transplantados.<sup>(9,10)</sup> A classificação diagnóstica, se infecção ou doença, também tem impacto na prevalência. Uma casuística do Hospital do Rim sem diferenciar estas duas condições apontou para prevalência de 13%.<sup>(6)</sup> A dificuldade nestas definições é claramente demonstrada por nova publicação do mesmo hospital, agora com prevalência de infecção ou doença de 48% nos 3 primeiros meses pós-transplante, mostrando como o tempo em relação ao transplante pode interferir na avaliação da prevalência.<sup>(11)</sup> No nosso estudo, era esperada maior prevalência, pois os pacientes eram mais graves e todos já demonstravam sintomatologia. Além disto, utilizamos um critério bastante sensível para considerar a presença de doença por CMV, ou seja, presença de qualquer contagem positiva na antigenemia. Isto, associado ao uso de PCR, pode ter contribuído para melhor detecção. Por outro lado, muitas vezes,

os sintomas reportados como possível doença por CMV podem ser secundários a outras infecções bacterianas, fúngicas ou virais, frequentes nos pacientes em UTI. Assim, é possível que entre nossos pacientes diagnosticados como portadores de doença por CMV houvesse falsos-positivos, superestimando a prevalência.

Os fatores de risco aqui encontrados, tempo de transplante menor que 6 meses e uso de timoglobulina no último ano, são amplamente descritos na literatura e seu conhecimento é importante para orientar tratamento empírico em casos suspeitos de infecção. Embora estes fatores já sejam conhecidos, entre os sete pacientes que não receberam tratamento, quatro tinham menos de 6 meses de transplante e receberam timoglobulina no último ano, o que indica necessidade de atenção por parte da equipe médica. A associação entre tempo de transplante e doença por CMV pode ser explicada pela maior carga de imunossupressão no período mais próximo ao transplante.<sup>(4,5,7,25,26)</sup> Mostramos também que a mortalidade hospitalar de pacientes críticos transplantados renais com suspeição clínica de doença por CMV foi elevada, independente da comprovação laboratorial desta infecção. Esta elevada mortalidade pode ser consequência da alta complexidade da população admitida na UTI, como pode ser visto pelos escores de gravidade utilizados. Além dos desarranjos imunológicos atribuídos à imunossupressão relacionada ao transplante, adicionam-se as alterações secundárias à sepse, principal causa de admissão, como fatores contribuintes para a alta morbimortalidade destes pacientes. No entanto, é importante frisar que não comparamos pacientes com suspeita de CMV com aqueles que não tinham suspeita e, também, não comparamos com pacientes sem doença grave, fora do ambiente de UTI.

Um dos pontos fortes do nosso estudo é sua originalidade. Dentro do nosso conhecimento, não existem, na literatura, estudos sobre CMV em pacientes transplantados renais na UTI. O reconhecimento dos fatores relacionados à presença de doença por CMV nos pacientes transplantados renais graves podem auxiliar o intensivista na tomada de decisão em relação à terapia empírica. Outro ponto forte é a seleção consecutiva, e não por conveniência, de nossa amostra. Por outro lado, este estudo apresenta várias limitações. Trata-se de análise retrospectiva de banco de dados, com casuística pequena e realizado em centro único. A real prevalência de doença em pacientes transplantados de UTI não pode ser definida, pois não há registro adequado do número de transplantados renais internados na UTI no período estudado. Isso impossibilita também averiguar de forma correta em qual porcentual de pacientes

transplantados se faz a suspeita clínica de citomegalovirose. Como a suspeição clínica de doença por CMV foi definidora para a decisão da coleta de antigenemia ou PCR, a prevalência aqui relatada pode ter sido superestimada. Também não pudemos determinar se a doença por CMV foi a principal causa da internação na UTI ou se a doença foi achado concomitante nos pacientes internados por outras causas. Outra limitação é a ausência de protocolo definido para solicitação dos exames.

## CONCLUSÃO

A prevalência de doença por citomegalovírus em pacientes transplantados renais internados em unidade de terapia intensiva, quando existe suspeita clínica desta

infecção, é alta. Os fatores predisponentes associados de forma independente a maior risco de doença por citomegalovírus nessa população foram o tempo de transplante menor que 6 meses e uso de timoglobulina no último ano. Os pacientes com doença por citomegalovírus não apresentaram pior evolução clínica quando comparados aos pacientes sem citomegalovírus.

## Contribuição de cada autor

SDR Santos e LCP Azevedo desenharam o estudo. SDR Santos foi responsável pela coleta de dados. SDR Santos, AT Bafi, FGR Freitas e FR Machado participaram da análise dos dados e da confecção do manuscrito. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

## ABSTRACT

**Objectives:** To define the frequency of cytomegalovirus disease among kidney transplant patients in an intensive care unit in which this complication was suspected and to identify predisposing factors and their possible impact on clinical outcome.

**Methods:** Retrospective observational study in which kidney transplant patients over the age of 18 years were hospitalized for any reason in an intensive care unit with at least one collection of samples to test for the presence of antigenemia or cytomegalovirus via polymerase chain reaction during hospitalization. Cytomegalovirus disease was defined as positive antigenemia or polymerase chain reaction above 500 copies/mL in the presence of symptoms and in the appropriate clinical setting, as judged by the attending physician.

**Results:** A total of 99 patients were included (age: 53.4 ± 12.8 years, 71.6% male). Cytomegalovirus disease was diagnosed in 39 patients (39.4%). Respiratory symptoms (51%), non-

specific clinical worsening (20%) or gastrointestinal symptoms (14%) were the main reasons for exam collection. Transplant time was lower in those with cytomegalovirus disease than in those without this diagnosis (6.5 months and 31.2 months,  $p = 0.001$ ), along with pulse therapy in the last 6 months (41% and 16.9%,  $p = 0.008$ ) and previous use of thymoglobulin in the last year (35.9% and 6.8%,  $p < 0.001$ ). In the logistic regression model, only the transplant time and the use of thymoglobulin were associated with a higher frequency of cytomegalovirus. There was no difference in clinical evolution between patients with and without cytomegalovirus disease.

**Conclusion:** In kidney transplant patients suspected of cytomegalovirus disease, the prevalence was high. Transplant time less than 6 months, and the use of thymoglobulin in the last year should increase the intensivist's suspicion for this complication.

**Keywords:** Kidney transplantation; Cytomegalovirus; Critical illness; Immunosuppression; Intensive care units

## REFERÊNCIAS

- Granato C. A problemática da infecção pelo citomegalovírus em pacientes imunodeprimidos. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2001;23(3):130-2.
- Jaber S, Chanques G, Borry J, Souche B, Verdier R, Perrigault PF, et al. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest.* 2005;127(1):233-41.
- Requião-Moura LR, Matos AC, Pacheco-Silva A. Infecção pelo citomegalovírus no transplante de rim: aspectos clínicos, manejo e perspectivas. *Einstein.* 2015;13(1):142-8.
- Camargo LF, Granato CF, Tomiyama HT, Cobo E, Ajzen H, Pestana JO. Infecção pelo citomegalovírus em pacientes submetidos a transplante renal: Estudo de 20 casos. *J Bras Nefrol.* 1996;18(2):130-6.
- 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.
- Costa FC. Análise de fatores de risco para recidiva de doença por citomegalovírus em pacientes submetidos a transplante renal (dissertação). São Paulo: Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo; 2007.
- Durli M, Siennicka J, Litwinska B, Majchrzak J, Trzcinska A, Samsel R, et al. Clinical manifestations and diagnosis of cytomegalovirus infection in renal allograft recipients. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):1237-9.
- 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.

9. Díaz J, Henao J, Rodelo J, García A, Arbeláez M, Jaimes F. Incidence and risk factors for cytomegalovirus disease in a Colombian cohort of kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2014;46(1):160-6.
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. 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.
12. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(1):118-26.
13. Nogueira E, Ozaki KS, Tomiyama H, Câmara NO, Granato CF. Clinical correlations of human cytomegalovirus strains and viral load in kidney transplant recipients. *Int Immunopharmacol.* 2009;9(1):26-31.
14. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34(8):1094-7.
15. Wiener-Well Y, Yinnon AM, Singer P, Hersch M. Reactivation of cytomegalovirus in critically sick patients. *Isr Med Assoc J.* 2006;8(8):583-4.
16. Momin N, Telisinghe PU, Chong VH. Cytomegalovirus colitis in immunocompetent patients. *Singapore Med J.* 2011;52(9):e170-2.
17. Siciliano RF, Castelli JB, Randi BA, Vieira RD, Strabelli TM. Cytomegalovirus colitis in immunocompetent critically ill patients. *Int J Infect Dis.* 2014;20:71-3.
18. 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.
19. Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR; SAPS 3 Investigators. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1336-44.
20. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR; SAPS 3 Investigators. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1345-55.
21. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
22. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest.* 1992;101(6):1481-3.
23. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-33.
24. 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.
25. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva Jr. H, Harada KM, Garcia VD, Abud-Filho M, et al. O contexto do transplante renal no Brasil e sua disparidade geográfica. *J Bras Nefrol.* 2011;33(4):472-84.
26. Siu CW, Chan TM, Li FK, Choy BY, Lui SL, Lo CY, et al. Association between anti-thymocyte globulin administration and cytomegalic virus infection and/or CMV disease in cadaveric renal allograft recipients. *Transplant Proc.* 2000;32(7):1932-4.