



PROTOSCOLOS CLÍNICOS DA UNIDADE DE TRANSPLANTE RENAL - UTR

PRC UTR **003** PROTOCOLO CLÍNICO DE MANEJO DAS PRINCIPAIS INFECÇÕES EM TRANSPLANTE RENAL



PRC UTR **003** - PÁG.: **1/6** EMISSÃO: **16/09/2013** REVISÃO Nº **04** : **04/2022**

1. INTRODUÇÃO

1.1. Infecção por Citomegalovírus

A infecção por citomegalovírus é a infecção oportunista mais comum no pós transplante renal e tem grande impacto na morbidade, mortalidade e sobrevida do enxerto. O citomegalovírus é um vírus humano da família Herpesviridae, sendo que a primeira infecção ocorre em geral na primeira infância, com uma soroprevalência de 70-90% na população adulta. Em condições de imunossupressão, como transplantes de órgão sólido, pode ocorrer reativação do CMV causando um variado espectro de manifestações clínicas, principalmente entre o período de 1-6 meses de Tx.

A primoinfecção então é caracterizada como primeiro episódio de infecção pelo CMV e a infecção secundária por reativação ou reinfecção (quando o receptor é soropositivo).

Clinicamente, pode-se manifestar de duas formas:

1.1.1. Infecção por CMV: na qual há replicação do CMV, apesar da ausência de sintomas (diferente de CMV latente-ausência de replicação viral ativa)

1.1.2. Doença por CMV: evidência de infecção por CMV com sintomas atribuíveis

- CMV síndrome: sintomas como febre, astenia, mialgia, leucopenia, plaquetopenia ou alteração nas enzimas hepáticas

- Doença invasiva: na qual há evidências de inclusão viral em tecidos/órgãos, como TGI, pulmão e retina.

Os efeitos podem ser diretos como a infecção e manifestação da doença mencionados acima, assim como efeitos indiretos, que são aumento do risco de infecções secundárias como herpes vírus e pneumocistose, aumento do risco de rejeição, disfunção crônica do enxerto e desenvolvimento de diabetes pós transplante.

A prevalência de infecção por CMV varia de acordo com cada serviço e imunossupressão utilizada, porém estima-se que a prevalência geral no Brasil seja em torno de 60%.

O controle imunológico do CMV em imunocomprometidos é complexa e envolve o sistema imune inato e adaptativo. O polimorfismo de receptores Toll like 2 e 4, assim como deficiência de proteínas do complemento estão associadas com aumento de risco da doença.

As células Natural killers participam do controle da infecção primária e recorrente, aumentando em resposta a replicação viral. A resposta adaptativa imune de linfócitos B e T (CD4 E CD8) são críticas também no controle da replicação. As células B são importantes na resposta humoral, produzindo anticorpos neutralizantes que têm como alvo as glicoproteínas B e H.

2. DIAGNÓSTICO

Aprovação da Diretoria Clínica: Prof.ª Dra. Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade



PROTOS COLS CLÍNICOS DA UNIDADE DE TRANSPLANTE RENAL - UTR

PRC UTR **003** PROTOCOLO CLÍNICO DE MANEJO DAS PRINCIPAIS INFECÇÕES EM TRANSPLANTE RENAL



PRC UTR **003** - PÁG.: **2/6** EMISSÃO: **16/09/2013** REVISÃO Nº **04** : **04/2022**

- Manejo pré Tx: recomenda-se sorologia com IgM e IgG para receptor e doador no pré transplante e se as sorologias destes forem negativas, estas devem ser repetidas no momento do Tx, uma vez que o status D/R é preditor de risco e manejo.
- Manejo pós Tx: são utilizados para diagnóstico de doença clínica, início de terapia preemptiva e monitorar resposta terapêutica.
- Antigenemia CMV pp65: teste semiquantitativo, resultado rápido, porém necessita de equipe treinada e a sensibilidade diminui quanto maior o tempo de processamento do sangue.
- QNAT (detecção quantitativa de ácido nucleico)- realizado preferencialmente por PCR e seria o padrão-ouro para diagnóstico. A sensibilidade não é alterada mesmo quando o sangue é estocado e pode ser transportado. Principal desvantagem é a falta de padronização nos centros, maior custo e maior tempo para realização.
- Tecidos: detecção de inclusão viral em material pela imunohistoquímica (biópsia tecido/lavado broncoalveolar) e no caso de retinite, pelo exame oftalmológico.

2.1. Estratégias de Prevenção:

- Profilaxia universal: administração de medicação antiviral para todos os pacientes em alto risco ((D+/R-), tratados para rejeição e altos níveis de IS) e são usualmente iniciados de imediato ou período precoce pós Tx e continuada de 3-6 meses. É utilizado no nosso serviço em pacientes D+/R-.
- Tratamento preemptivo: monitoramento com antigenemia ou PCR em intervalos regulares (semanal) para detecção precoce de replicação viral assintomática, entre 1º e 3º mês de Tx, podendo-se estender até o 6º mês. Confere menor exposição às drogas e menor custo, porém permite maior exposição à viremia. Deve ser realizada em pacientes de alto risco imunológico- submetidos à indução com Timoglobulina e naqueles que apresentarem sintomas. Há estudos que mostram que pacientes em uso de everolimus como IS de manutenção não precisam de estratégias de prevenção, uma vez que o risco de desenvolver infecção é baixo.
- No nosso Serviço, consideramos o valor de corte da antigenemia em 02 células.
- Tanto a profilaxia universal, quanto a terapia preemptiva reduzem a infecção por CMV em torno de 65% e aumenta a sobrevida do enxerto em torno de 4 anos, mostrando benefício dessas estratégias.
- A profilaxia universal é preferível a terapia preemptiva em pacientes D+/ R-.
- Pacientes D-/R- deve-se atentar para transfusão sanguínea, principalmente se não for de leucocitado, pois aumenta o risco de infecção por CMV.
- # Pacientes tratados para rejeição com Timoglobulina ou pulso com altas doses de corticoide devem reiniciar profilaxia ou terapia preemptiva por 3 meses.

Aprovação da Diretoria Clínica: Prof.ª Dra. Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade



PROTOCOLOS CLÍNICOS DA UNIDADE DE TRANSPLANTE RENAL - UTR

PRC UTR **003** PROTOCOLO CLÍNICO DE MANEJO DAS PRINCIPAIS INFECÇÕES EM TRANSPLANTE RENAL



PRC UTR **003** - PÁG.: **3/6** EMISSÃO: **16/09/2013** REVISÃO Nº **04** : **04/2022**

3. TRATAMENTO

- Profilaxia universal: Valganciclovir VO 450mg 12/12h em pacientes com ClCr >60ml/min OU Ganciclovir IV 5mg/Kg 1x/dia por 3 a 6 meses

- Tratamento preemptivo: Valganciclovir

ClCr (ml/min)	Dose
> 60	450mg 12/12h
40 - 59	450mg/dia
25 - 39	450mg em dias alternados
10 - 24	450mg 2x/sem

OU

- Ganciclovir IV 5mg/kg/dia por pelo menos 14 dias ou tratar mais 1 semana após negativação da antigenemia, pois é o período em que o PCR persistirá positivo.

3.1. Tratamento da Doença

- Doença invasiva: preferencialmente com Ganciclovir IV por 21 dias

Dose da medicação:

ClCr (ml/min)	Dose
> 70	5mg/kg de 12/12h
50 - 69	2,5mg/kg de 12/12h
24 - 49	2,5 mg/kg /d
10 - 24	1,25 mg/kg/d
< 10	1,25mg/kg/d 3x/sem pós diálise

Pacientes assintomáticos ou com doença, mas sem critérios de gravidade, podem ser tratados com valganciclovir com a mesma eficácia.

3.2. Resistência:

Com o uso da profilaxia universal e/ou terapia preemptiva, o uso prolongado da droga é um fator conhecido para desenvolvimento de resistência, assim como o status D+/R- e tempo prolongado para erradicação viral. A resistência é causada pela mutação do gene UL97, principalmente. Deve-se suspeitar de resistência quando a dose cumulativa de ganciclovir seja utilizada por mais de 6 semanas e há um aumento da carga viral ou progressão da doença após 2 semanas de tratamento total.

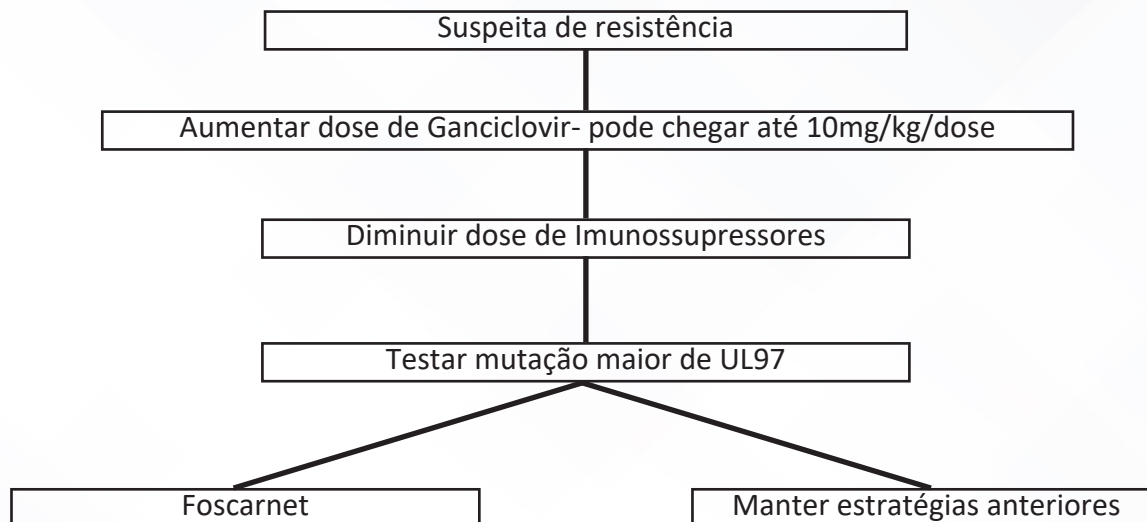


PROTOS COLS CLÍNICOS DA UNIDADE DE TRANSPLANTE RENAL - UTR

PRC UTR 003 PROTOCOLO CLÍNICO DE MANEJO DAS PRINCIPAIS INFECÇÕES EM TRANSPLANTE RENAL



PRC UTR 003 - PÁG.: 4/6 EMISSÃO: 16/09/2013 REVISÃO Nº 04 : 04/2022



3.3. Infecção Do Trato Urinário

- Quando guiada por cultura o tratamento mínimo é de 14 dias e nos casos de repetição entre 3 a 4 semanas.
- Até o 3º. Mês deve-se tratar todos os casos de bacteriúria assintomática. Após esse período tratar todos os casos sintomáticos, com piora de função renal ou pielonefrite histológica.
- Casos de repetição: investigação com UCM e se indicado estudo miccional.
- Profilaxia para casos de repetição: Esquema com 1 antibiótico (norfloxa, bactrim, cefalexina ou macrodantina). Em casos de insucesso: esquema de rodízio de antibióticos, bactrim 1cp 12/12hs por 1 semana, alternado com norfloxacina 400mg 1x/dia por uma semana, alternado com cefalexina 500mg 12/12hs por outra semana. Repete-se o esquema do início.

3.4. Monilíase Oral

Placas esbranquiçadas em cavidade oral. Tratar com fluconazol na dose de 100mg/dia por 7 dias. Cuidado com o nível sérico dos inibidores da calcineurina devido à interação resultando em aumento da ação nefrotóxica da CSA e FK. Associar nistatina solução oral.

- Prescrição: fluconazol 100mg/dia
- Nistatina solução oral 100.000UI/ml
- Bochechar e engolir 4ml 4xx/dia

OBS: Frequente a associação com herpes oral e deve-se considerar o tratamento em associação



PROTOSCOLOS CLÍNICOS DA UNIDADE DE TRANSPLANTE RENAL - UTR

PRC UTR **003** PROTOCOLO CLÍNICO DE MANEJO DAS PRINCIPAIS INFECÇÕES EM TRANSPLANTE RENAL



PRC UTR **003** - PÁG.: **5/6** EMISSÃO: **16/09/2013** REVISÃO Nº **04** : **04/2022**

3.5. Herpes Oral

Úlceras em cavidade oral recobertas ou não com Candida. Tratar com aciclovir oral por 7 dias. Em caso de repetições estender o tratamento e considerar manter profilaxia.

- Prescrição: 400mg a cada 4 horas 5xx/dia (exceto a dose noturna) por 7 a 10 dias.
- Recidivas frequentes: 200mg a cada 8 horas (máximo de 6 meses)

OBS: Frequente a associação com candidíase oral e deve-se considerar o tratamento em associação. Cuidado com o nível sérico dos inibidores da calcineurina devido à interação resultando em aumento da ação nefrotóxica da CSA e FK

4. AUTORES E REVISORES

4.1. AUTORES: Luís Gustavo Modelli de Andrade, Hong Si Nga, Mariana Moraes Contti.

4.2. REVISORES: Luís Gustavo Modelli de Andrade.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Diretrizes em Transplante Renal, Conselho Federal de Medicina, 2006; www.sbn.org.br/diretrizes/tx.html.
- Manual de Transplante Renal, Manfro RC, Noronha IL, Pacheco A, 2004; p 143-147.
- Handbook of Kidney Transplantation, Danovitch GM, 2017.
- European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation, part 1. Nephrology Dialysis Transplantation, 2000; 15:s7.
- Garcia VD, Abbud Filho M, Neumann J, Pestana. Transplante de Órgãos e Tecidos, JOM, 2006.
- Matthew RW. Medical Management of Kidney Transplantation, 2005.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American Journal of Transplantation 2009; 9(Suppl 3): S1–S157.
- Le Page AK, Jager MM, Kotton CN, Simoons-Smit A, Rawlinson WD. International Survey of Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplantation After the Publication of consensus Guidelines. Transplantation, 2013.
- Kuypers DRJ. Management of polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients. Nat. Rev. Nephrol. 8, 390-402(2012).



PROTOCOLOS CLÍNICOS DA UNIDADE DE TRANSPLANTE RENAL - UTR

PRC UTR **003** PROTOCOLO CLÍNICO DE MANEJO DAS PRINCIPAIS INFECÇÕES EM TRANSPLANTE RENAL



PRC UTR **003** - PÁG.: **6/6** EMISSÃO: **16/09/2013** REVISÃO Nº **04** : **04/2022**

6. TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE DIVULGAÇÃO ELETRÔNICA E APROVAÇÃO DE DOCUMENTO

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU NÚCLEO DE GESTÃO DA QUALIDADE Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687 - Botucatu - São Paulo - Brasil Tel. (14) 3811-6218 / (14) 3811-6219 - E-mail: qualidade.hcfmb@unesp.br	
TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE DIVULGAÇÃO ELETRÔNICA E APROVAÇÃO DE DOCUMENTO		

1. IDENTIFICAÇÃO DO DOCUMENTO			
1.1. Título: PRC UTR 003 – PROTOCOLO CLÍNICO DE MANEJO DAS PRINCIPAIS INFECÇÕES EM TRANSPLANTE RENAL			
1.2. Área Responsável: UNIDADE DE TRANSPLANTE RENAL – UTR			
1.3. Data da Elaboração: <u>16/09/2013</u> Total de páginas: <u>07</u> Data da Revisão: <u>Abril/2022</u> Número da Revisão: <u>04</u>			
1.4. Autorização de Divulgação Eletrônica do Documento e Consentimento de Exposição de dados (nome completo e número de registro profissional) durante a vigência do documento: Eu, como autor e/ou revisor do documento citado, aprovo e autorizo a divulgação eletrônica do mesmo:			
Nome	Função	Setor	Assinatura
Luis Gustavo Modelli de Andrade	Médico	UTR	
2. DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA, APROVAÇÃO DE DOCUMENTO E CONSENTIMENTO DE EXPOSIÇÃO DO NOME COMPLETO (DURANTE O PERÍODO DE VIGÊNCIA DO DOCUMENTO):			
Declaro que estou ciente e aprovo o conteúdo do documento: PRC UTR 003 – PROTOCOLO CLÍNICO DE MANEJO DAS PRINCIPAIS INFECÇÕES EM TRANSPLANTE RENAL.			
Também autorizo a exposição do meu nome completo.			
Data: <u>29/04/22</u>	Assinatura: Diretoria Clínica: Dr.ª Marise Pereira da Silva		

Aprovação da Diretoria Clínica: Prof.ª Dra. Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade