

[Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia](#)

On-line version ISSN 1806-0870

Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.23 no.3 São José do Rio Preto Sept./Dec. 2001

<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842001000300001>

Editorial

A problemática da infecção pelo citomegalovírus em pacientes imunodeprimidos

Celso Granato

O citomegalovírus (CMV) é um vírus do grupo herpes, que causa latência após a infecção primária e pode reativar a replicação nas situações de redução da vigilância imunológica como, por exemplo, em indivíduos transplantados de órgãos (1). Sabe-se ainda que o CMV existe sob diferentes variantes ou cepas geneticamente distintas, para as quais a proteção imunológica cruzada é, no máximo, parcial.

A infecção pelos CMV é adquirida, entre nós, precocemente e de forma disseminada na população. Entre o final da primeira infância e o início da adolescência, cerca de 80% da população já se encontra infectada, albergando vírus em vários sítios do organismo, notadamente nas glândulas salivares e em diferentes tipos de leucócitos.

As possibilidades para o reencontro com os CMV são várias. Além da reativação de vírus latentes, pacientes imunodeprimidos podem ser submetidos a transfusões de componentes sanguíneos contendo vírus latentes; podem receber órgãos contendo CMV (medula, rins, coração, fígado, pulmões, entre outros); podem ser submetidos a diálises em equipamentos contaminados com vírus (1). Dessa forma, as possibilidades para recombinações moleculares desses vírus são inúmeras e não é difícil compreender por que a taxa de citomegalovirose nessas circunstâncias é tão elevada (ao redor de 50%, dependendo da situação). Pacientes soro-negativos para CMV que recebem órgãos de doadores soro-positivos, pacientes submetidos à terapêutica que inclui anti-OKT 3 ou quando o esquema de imunossupressão inclui micofenolato, em todas essas circunstâncias, a chance de ocorrência de citomegalovirose é expressivamente aumentada. (1)

Ao replicar no paciente imunologicamente comprometido, o CMV pode modular a resposta imune e colaborar para o desencadeamento de problemas clínicos mais complicados do que aqueles observados nos indivíduos imunocompetentes.

Essa relevância clínica já foi demonstrada há vários anos, desde que se iniciaram os primeiros experimentos com transplantes e, dessa forma, muitos recursos diagnósticos já foram desenvolvidos e o arsenal terapêutico específico para o tratamento da doença causada pelo

Services on Demand

Article

- Article in xml format
- Article references
- How to cite this article
- Automatic translation
- Send this article by e-mail

Indicators

- Cited by SciELO
- Access statistics

Related links

Share

More

More

Permalink

CMV não páram de crescer.

Devido às peculiaridades da biologia do CMV, bem como às características de nossa epidemiologia, esse tema adquiriu contornos especiais. Em primeiro lugar, tratamos freqüentemente de doentes previamente infectados que recebem órgãos de doadores com vírus latentes e genotipicamente distintos. Tanto o estresse cirúrgico, como toda a abordagem terapêutica que cerca o momento dos transplantes faz com que o CMV latente entre em replicação e seja excretado pela urina ou pela saliva, independentemente de gerar qualquer expressão clínica. Por outro lado, técnicas cada vez mais sensíveis foram descritas na tentativa de identificar com a maior precocidade indivíduos que vão evoluir para a doença citomegálica e, dessa forma, diminuir a sua gravidade (2).

Dessa forma, o desafio com que nos deparamos atualmente é definir dentre os vários recursos diagnósticos, qual o mais adequado para uma dada situação clínica. Ainda nesse contexto, há necessidade de uma criteriosa interpretação desses resultados. Ao mesmo tempo, tem se que levar em consideração o custo desses testes diagnósticos, o custo dos medicamentos e os efeitos colaterais advindos de seu emprego.

Já vimos, por exemplo, que a detecção direta do vírus pelas técnicas clássicas, na urina ou na saliva, é um procedimento com reduzido valor clínico. Além disso, é tecnicamente trabalhoso, caro e fornece resultados apenas após 3 a 5 semanas. O recurso do "shell vial" consta de uma etapa adicional de centrifugação sobre as células permissivas ao CMV (fibroblastos humanos) para acelerar a entrada do vírus nas células e encurtar o ciclo viral. A etapa seguinte constará da revelação da produção de proteínas virais pelo emprego de anticorpos monoclonais dirigidos contra essas proteínas e que se expressam muito tempo antes do estabelecimento de efeitos citopáticos. A somatória dessas medidas permite que esse tempo seja encurtado para 48 a 72 horas; porém, todas as demais limitações permanecem inalteradas.

A detecção de antígeno da matriz do CMV (pp65) fagocitado por neutrófilos do sangue periférico (antigenemia) é uma técnica altamente sensível, rápida, quantitativa e com boa correlação clínica (3). Após a coleta do sangue, é feita a separação de uma fração de células pelo emprego de dextram; essa fração é enriquecida de polimorfonucleares. Empregando-se, novamente, anticorpos monoclonais, dessa vez dirigidos contra a pp65 (proteína da matriz do CMV), pode-se revelar a presença desse antígeno no núcleo dos neutrófilos que os fagocitaram. Faz-se a leitura em 10^5 , 2×10^5 ou 3×10^5 células. Dessa forma, pacientes com resultados positivos podem ser submetidos à terapêutica antiviral e a resposta a essa medida pode ser monitorada periodicamente para se demonstrar sua eficácia ou surpreender resistência medicamentosa. A limitação eventualmente presente está na definição do limite de positividade, isto é, a partir de que valor vamos definir a positividade ("cut off"). Naturalmente, valores mais baixos (1 a 5 núcleos/300000 céls) proporcionam maior sensibilidade, porém pior correlação clínica; valores maiores (10 núcleos/100000 céls) reduzem a sensibilidade, porém melhoram a correlação clínica. Cada situação deve ser interpretação individualmente. Regra geral, trata-se de excelente recurso diagnóstico, acessível a laboratórios de médio porte com moderada sofisticação tecnológica.

As técnicas moleculares (PCR e NASBA) têm sido cada vez mais frequentemente incorporadas ao diagnóstico laboratorial de citomegalovirose (4). Considerando-se a biologia viral, há necessidade de se demonstrar a presença seja do RNAm viral, seja de porções do genoma viral expressos apenas na fase replicativa e não na latência. Por sua elevadíssima sensibilidade, as técnicas moleculares podem revelar resultados positivos, independentemente de dados clínicos correspondentes (4). Em pacientes com potencial evolutivo grave, tais como transplantados de medula óssea, resultados positivos nos testes moleculares são interessantes pois permitem a introdução da terapia preemptiva, mesmo que alguns desses pacientes não viessem a expressar clinicamente a doença. Em pacientes com menor gravidade clínica e menor potencial para evoluções complicadas, como os transplantados renais, o limiar de positividade ("cut off") pode ser alterado para que o resultado indique pacientes com potencial para desenvolver alterações clínicas mais relevantes. As técnicas moleculares, da forma como foram desenvolvidas, são qualitativas, embora possam ser adaptadas para expressão semi-quantitativa

Levando-se em consideração os níveis de sensibilidade relativos de todas essas técnicas, seria interessante comparar-se os dados relativos à antigenemia e às técnicas moleculares. Como foi apresentado anteriormente, a antigenemia é menos sensível do que as moleculares, porém guarda excelente relação com a clínica; as técnicas moleculares são mais sensíveis, porém podem se revelar, por vezes, dissociadas da clínica. Dessa forma, em pacientes de elevado risco (transplantados de medula óssea, pacientes soronegativos para CMV que receberam órgãos de soropositivos, pacientes que fizeram uso de micofenolato ou anti-OKT 3, entre outros) terão maiores benefícios se puderem ser monitorados por recursos moleculares ou, se isso não for possível, pela antigenemia, tendo o cuidado de se balizar por níveis de *cut off* baixos (5). Pacientes transplantados renais, por exemplo, podem mais frequentemente ser seguidos pela antigenemia, modulando-se a sensibilidade de acordo com as peculiaridades de cada paciente (6). Mais do que nunca, o bom senso clínico vai estabelecer as melhores medidas a serem tomadas frente a cada paciente.

Mais recentemente, tem-se trabalhado no desenvolvimento do real time PCR (2). Nessa técnica, empregam-se 2 *primers*, sendo que um deles dá o início à amplificação e o outro é marcado com 2 substâncias. Um deles é um inibidor ("quencher"), que evita a liberação do sinal do *reporter* (2º marcador). Quando a polimerase atinge o ponto de ligação do 2º primer, ela o libera da inibição do quencher, levando à emissão do sinal. Essa técnica pode ser mais rápida, dependendo da concentração inicial do alvo a ser amplificado, é muito sensível e oferece quantificação mais precisa do que os demais recursos moleculares.

Novamente, haverá necessidade de estudos para se definir as melhores indicações e valores numéricos para se tirar maiores proveito dessas ferramentas em benefício dos pacientes.

Referências Bibliográficas

1. Soderberg-Nauder C, Fish KN, Nelson JA et alii. *Reactivation of latent HCMV by allogenic stimulation of blood cells from healthy donors*. **Cell**. 1997. 91 (1): 119-26.
2. Machida U, Kami M, Fukui T et alii. *Real Time automated PCR for early diagnosis and monitoring of cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation*. **J. Clin. Microbiol**. 2000. 38 (7): 2536-4.
3. Lesprit P, Scieux C, Lemann M et alii. *Use of the cytomegalovirus antigenemia assay for the rapid diagnosis of primary CMV infection in hospitalized adults*. **Clin.Infect.Dis**. 1998. 26 (3): 646-50.
4. Nazzari C, Gaeta A, Lazzarini M et alii. *Multiplex Polymerase Chain Reaction for the evaluation of cytomegalovirus DNA load in organ transplant recipients*. **J.Med.Virol**. 2000. 61 (2): 251-258.
5. Sato J, Funato T, Satoh N et alii. *Quantitative PC determination of human cytomegalovirus in blood cells*. **J.Clin.Lab.Anal**. 2001. 15 (3): 122-6.
6. Essa S, Raghupathy P, Pacsa AS et alii. *Th1-type cytokines production is decreased in kidney transplant recipients with active cytomegalovirus infection*. **J.Med.Virol**. 2000. 60 (2): 223-9.

Recebido: 25/10/01

Aceito: 16/12/01

Correspondência: Rua Botucatu, 862. 04023-062 São Paulo - SP
Av. Gal. Waldomiro de Lima, 508. 04344-070 - São Paulo - SP celso.granato@fleuy.com.br



R. Dr. Diogo de Faria, 775 cj 114
04037-002 São Paulo/SP/Brasil
Tel. (55 11) 2369-7767/2338-6764



secretaria@rbhh.org