

Perfil da infecção por poliomavírus em pacientes transplantados renais em uso de terapia imunossupressora: um estudo descritivo em hospital universitário de Fortaleza

Profile of polyomavirus infection in renal transplant patients on immunosuppressive therapy: a descriptive study at a university hospital in Fortaleza

Paolla Emanuella Carvalho de Oliveira¹ , Jan Hesron Ferreira Emiliano¹ , Diogo Paula Lima¹ , Luana Aguiar de Souza¹ , Guendalina Giulia Corsi¹ , Emily Queiroz Lima¹ , Jessiana Mateus da Silva¹ , Nicole Castro Brasil¹ , Eduarda Rodrigues Lima¹ , Mac Dionys Rodrigues da Costa¹ , Carlos Eduardo Pereira Lima² , Tiago Lima Sampaio¹ 

1. Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil. 2. Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil.

Resumo

Objetivo: comparar o risco de infecção pelo vírus BK em pacientes transplantados renais tratados com dois diferentes esquemas terapêuticos. Além disso, avaliou-se a influência de fatores sociodemográficos no risco de infecção pelo vírus entre os dois grupos de tratamento. **Métodos:** realizou-se a pesquisa com dados coletados entre 2019 e 2023 a partir de prontuários eletrônicos, em um hospital universitário de Fortaleza. A análise estatística foi feita utilizando o software JAMOVI, sendo aplicados os testes qui-quadrado para avaliar a associação entre os fatores de risco e infecção por BKV e os testes ANOVA e teste t de Student para avaliar a associação entre os fatores de risco e o tempo médio de internação. **Resultados:** a avaliação estatística pelo teste T de Student não apresentou diferenças significativas no tempo de internação entre pacientes do sexo masculino e feminino ($p > 0,05$), e o tempo de internação dos pacientes também não foi estatisticamente relacionado com o uso de corticosteroides na terapia imunossupressora ($p > 0,05$), positividade para o BKV ($p > 0,05$) e também não foi diferente com relação aos diversos esquemas de imunossupressão adotados ($p > 0,05$). A análise estatística com o teste qui-quadrado não identificou uma associação significativa entre os imunossupressores utilizados e a infecção pelo o vírus BK pós-transplante. **Conclusão:** a prevalência da infecção pelo vírus está muito mais relacionada com a intensidade da imunossupressão do que a natureza dos imunossupressores utilizados, ressaltando a importância do monitoramento dos níveis séricos.

Palavras-chave: Poliomavírus; transplante de rim; tacrolimus; sirolimus.

Abstract

Objective: the main objective of this study was to compare the risk of BK virus infection in kidney transplant patients treated with two different therapeutic regimens. Furthermore, the influence of sociodemographic factors on the risk of virus infection between the two treatment groups was evaluated. **Methods:** we carried out research with data collected between 2019 and 2023 from electronic medical records in a university hospital in Fortaleza. Statistical analysis was performed using the JAMOVI software, using the chi-square test to evaluate the association between risk factors and BKV infection and the ANOVA and Student's T-test to evaluate the association between risk factors and BKV infection. average pace of internationalization. **Results:** statistical evaluation using the Student's T-test showed no significant differences in the length of stay between male and female patients ($p > 0.05$), and the length of stay of patients was also not statistically related to the use of corticosteroids. In immunosuppressive therapy ($p > 0.05$), positivity for BKV ($p > 0.05$) and also not indifferent regarding the different immunosuppression regimens adopted ($p > 0.05$). Statistical analysis with the chi-square test does not include a significant association between the immunosuppressants used and post-transplant BK virus infection. **Conclusion:** the prevalence of virus infection is much more related to the intensity of immunosuppression than the nature of the immunosuppressants used, highlighting the importance of monitoring serum levels.

Keywords: polyomavirus; kidney transplant; tacrolimus; sirolimus.

INTRODUÇÃO

O transplante de rim é considerado a melhor terapia para pacientes com insuficiência renal terminal, diminuindo as taxas de mortalidade e melhorando a qualidade de vida e a sobrevida desses pacientes em comparação com a hemodiálise¹. Entretanto, a incidência de complicações pós-transplante, como rejeição do enxerto, disfunção renal e surgimento de infecções, ainda é um desafio significativo².

A rejeição do aloenxerto é uma das principais causas de comprometimento do órgão transplantado³. Nesse contexto, a imunossupressão é crucial no transplante. O uso contínuo dos imunossupressores evita que o sistema imunológico do receptor ataque o novo órgão, aumentando, assim, a sobrevida do enxerto. Todavia, indivíduos com o sistema imunológico

Correspondente: Luana Aguiar de Souza. Rua Pastor Samuel Munguba, 702 - Bloco didático do curso de farmácia: Bairro Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará, Brasil - CEP: 60.430-375. E-mail: luanaaguiar@alu.ufc.br

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse

Recebido em: 17 Jul 2024; Revisado em: 15 Set 2024; 1 Out 2024; Aceito em: 9 Out 2024

2 Infecção por poliomavírus em receptores renais: estudo em Fortaleza

comprometido ficam mais propensos a desenvolver infecções oportunistas².

Apesar dos crescentes avanços nas terapias imunossupressoras que permitem a melhoria na sobrevida dos enxertos renais transplantados, o vírus BK (BKV) tem emergido progressivamente como o agente patogênico preponderante após transplante renal, podendo desencadear nefropatia associada ao vírus⁴.

O poliomavírus BK é um pequeno vírus, com tamanho entre 45 e 50 nanômetros, membro da família Polyomaviridae, que possui uma cápside icosaédrica e DNA circular. O BKV é encontrado em praticamente toda a população humana, com uma soroprevalência que atinge 90% já nos primeiros dez anos de vida. Após a infecção primária, o vírus entra em latência, mantendo-se em diversos tecidos, principalmente no sistema urinário, por tempo indeterminado⁵. O vírus pode manifestar-se de diversas formas clínicas, variando de uma virúria assintomática e piúria, até complicações sérias como ulceração e estenose ureteral⁶.

Diversos fatores de risco contribuem para a nefropatia por BKV, incluindo aspectos do doador, receptor e do procedimento de transplante renal. A incompatibilidade sorológica entre doador e receptor, especialmente quando o doador é soropositivo e o receptor é soronegativo, é um risco significativo para a infecção por BKV após o transplante⁵. Nos receptores, a idade avançada, o sexo masculino, a incompatibilidade ABO, o histórico de hemodiálise e os baixos níveis de anticorpos anti-BKV aumentam a vulnerabilidade. No transplante, a função retardada do enxerto, o tempo prolongado de isquemia fria e a exposição a esteroides também são fatores de risco⁷.

Contudo, a principal razão subjacente à infecção por BKV é a imunossupressão, que pode reativar o poliomavírus BK latente no receptor ou intensificar a infecção por BKV dentro do aloenxerto³. A terapia imunossupressora é essencial no contexto de transplantes renais, atuando para prevenir a rejeição do órgão pelo sistema imunológico do receptor, que pode reconhecer o rim transplantado como estranho. A insuficiência na dosagem da terapia imunossupressora pode levar à rejeição aguda e à perda do órgão, enquanto o excesso pode causar efeitos colaterais graves e aumentar a vulnerabilidade a infecções⁸.

A combinação desses medicamentos resulta em um esquema terapêutico que visa otimizar a eficácia do tratamento, minimizando os efeitos colaterais como nefrotoxicidade, risco cardiovascular e infecções, além de melhorar os resultados clínicos para os pacientes⁹. A maioria dos regimes terapêuticos inclui um inibidor de calcineurina, como a ciclosporina ou o tacrolimus, em conjunto com um ou dois medicamentos complementares, tais como um fármaco antiproliferativo, como o micofenolato mofetil (micofenolato), ou um inibidor da mammalian target of rapamycin (mTOR), como o sirolimus, ou corticosteroides, como a prednisona¹⁰.

Os níveis elevados de tacrolimus e o uso de imunossupressores à base de tacrolimus são igualmente fatores de risco¹¹. A presença dos inibidores da calcineurina, formam complexos com as proteínas imunofilinas FKBP e ciclofilina. Esses complexos inibem a calcineurina, impedindo a desfosforilação de proteínas como o NFAT, o que bloqueia a ativação de genes relacionados à resposta imune e virúria por BKV, e altos níveis de anticorpos anti-BKV são fatores de risco adicionais⁷.

O micofenolato inibe a enzima inosina-5'-monofosfato desidrogenase (IMPDH) e depleta os nucleotídeos de guanosina e desoxiguanosina em linfócitos T e B, inibindo, assim, sua proliferação. Isso suprime as respostas imunes celulares e a formação de anticorpos, os fatores cruciais na rejeição aguda e crônica de órgãos transplantados¹². O sirolimus inibe, especificamente, a via mTOR, bloqueando uma serina-treonina quinase essencial para a proliferação, o crescimento e a sobrevivência celular, interrompendo, efetivamente, a proliferação de células B e T¹³. Os corticosteroides impactam diversos pontos na via inflamatória, com ênfase no eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da produção de cortisol, resultando em uma resposta imunossupressora¹⁴.

O objetivo principal deste estudo foi comparar o risco de infecção pelo vírus BK em pacientes transplantados renais tratados com dois diferentes esquemas terapêuticos: tacrolimus + sirolimus versus tacrolimus + micofenolato. Além disso, avaliou-se a influência de fatores sociodemográficos no risco de infecção pelo BKV entre os dois grupos de tratamento.

MÉTODOS

Este estudo de coorte retrospectivo utilizou dados coletados entre 2019 e 2023 a partir de prontuários eletrônicos de 187 pacientes transplantados renais no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HUWC, sob o número 5.896.752, em conformidade com as normas estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012¹⁵, e pela declaração de Helsinki. A coleta de dados foi realizada por meio de uma ferramenta de software desenvolvida pela equipe de pesquisa, visando reduzir a incidência de erros durante a extração das informações.

Os dados extraídos incluíram informações sobre o regime de imunossupressão implementado, a idade, o sexo, o grau de escolaridade, as comorbidades, o uso de glicocorticoides, o tempo de internação, a faixa etária e os resultados do teste de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) para BKV (BK vírus).

Para este estudo, a escolaridade dos pacientes foi categorizada em oito níveis, com base no sistema educacional brasileiro. O grau de instrução foi classificado da seguinte forma: Grau 1: Analfabeto; Grau 2: Alfabetizado; Grau 3: 1º grau incompleto; Grau 4: 1º grau completo; Grau 5: 2º grau incompleto; Grau 6: 2º grau completo; Grau 7: Superior incompleto; Grau 8: Superior

3 Infecção por poliomavírus em receptores renais: estudo em Fortaleza

completo. Essa classificação foi realizada de acordo com um protocolo já estabelecido no Hospital Universitário de onde foram coletados os dados.

Os regimes de imunossupressão adotados foram Tacrolimus + Sirolimus (TAC + SRL) e Tacrolimus + Micofenolato de Sódio (TAC + MDS), conforme apresentado na tabela 1. Os níveis séricos de Tacrolimus e Sirolimus dos participantes deste estudo foram mantidos nas faixas terapêuticas de 4 a 7 ng/mL e 3 a 8 ng/mL, respectivamente. O paciente foi considerado positivo para infecção por BKV quando a carga viral, avaliada por meio do exame de PCR atinge ou ultrapassa o limite de 600 cópias/mL 6.

Os dados foram organizados em planilhas eletrônicas no software Microsoft Office Excel® (versão 16.78). A análise estatística foi feita utilizando o software JAMOVI (versão 2.3.28). Foram aplicados os testes qui-quadrado para avaliar a associação entre os fatores de risco e infecção por BKV e os testes ANOVA e teste T de Student para avaliar a associação entre os fatores de risco e o tempo médio de internação. Foi considerado valor de $p < 0,05$, os dados categóricos foram apresentados como

frequência absoluta (n) e relativa (%) enquanto os dados numéricos foram apresentados como média e desvio-padrão (DP). Para garantir a precisão e a integridade dos dados, o banco de dados foi validado utilizando o aplicativo de análise e solução gráfica Jamovi (Version 2.3.28). Em seguida, os dados foram organizados em tabelas no software Microsoft Office Excel® (versão 16.78), de acordo com as variáveis mencionadas.

RESULTADOS

A coorte incluiu 187 pacientes, dos quais a maioria (n=128; 68,4%) era do sexo masculino, e a média de idade da coorte foi de 49 anos (DP=13,7). A prevalência do BKV entre os pacientes transplantados foi de 55,6% (n=104). Entre os imunossuppressores utilizados, a combinação TAC+SRL foi a mais comum (n=101; 54,0%), seguida por TAC+MDS (n=86; 46,0%). A prevalência da infecção por BKV foi igual nos dois grupos de pacientes que utilizaram tanto TAC+MDS quanto TAC+SRL (n=52; 27,8%). Com base nos dados fornecidos, a tabela 1 apresenta as características dos pacientes, a prevalência de infecção por BKV e os imunossuppressores utilizados.

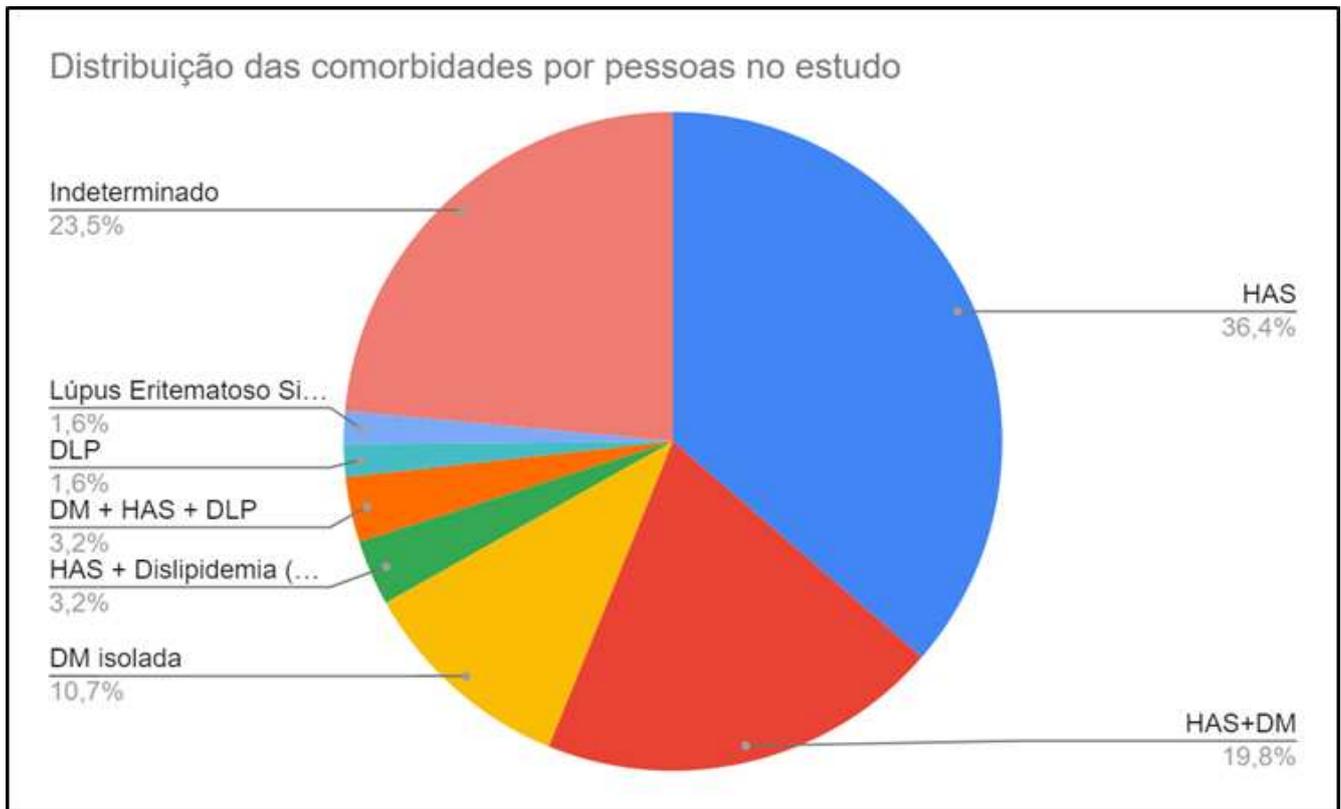
Tabela 1. Resultados descritivos (Sexo; positividade para BKV; imunossupressão utilizada).

Variantes	Esquema de imunossupressão	Infecção por BKV n (%)		Total n (%)
		positivo	negativo	
Sexo				
Feminino	TAC + MDS	29 (22.3)	21 (16.2)	50 (38.5)
	TAC + SRL	43 (33.1)	37 (28.5)	80 (61.5)
		72 (55.4)	58 (44.6)	130 (100)
Masculino	TAC + MDS	23 (40.4)	13 (22.8)	36 (63.2)
	TAC + SRL	9 (15.8)	12 (21.1)	21 (36.8)
		32 (56.1)	25 (43.9)	57 (100)
Totais	TAC + MDS	52 (27.8)	34 (18.2)	86 (46.0)
	TAC + SRL	52 (27.8)	49 (26.2)	101 (54.0)
		104 (55.6)	83 (44.2)	187 (100.0)

Ademais, entre as comorbidades dos participantes do estudo, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) foi a condição mais prevalente entre os pacientes (n=68; 36,4%), seguida por HAS associada com Diabetes Mellitus (DM) (n=37; 19,8%). Além disso, a DM isolada foi a terceira comorbidade mais frequente (n=20; 10,7%), seguida das condições: HAS + Dislipidemia (DLP) (n=6; 3,2%); DM + HAS + DLP (n=6; 3,2%); DLP (n=3; 1,6%) e Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) + HAS (n=3; 1,6%). Outros 44 pacientes (23,5%) não tiveram suas comorbidades especificadas ou não foi possível determiná-las. Dessa maneira, esses dados são possíveis de serem verificados analisando a figura 1.

Em relação às variáveis sociodemográficas de escolaridade, a maioria dos participantes estava distribuída entre os grupos com grau de instrução 6 e 4 (n=57; 30,5%), seguidos pelo grau de instrução 3 (n=37; 19,8%). Aqueles com grau de instrução 1 totalizaram 15 pacientes (8%), seguidos pelos grupos: grau de instrução 2 (n=8; 4,3%); grau de instrução 5 (n=4; 2,1%); grau de instrução 8 (n=3; 1,6%) e grau de instrução 7 (n=1; 0,5%). Cinco pacientes (2,7%) tiveram resultados de escolaridade indeterminados ou inconclusivos. Os dados supracitados seguem demonstrados no gráfico da figura 2.

Figura 1. Distribuição das comorbidades por pessoas no estudo



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Figura 2. Distribuição do grau de escolaridade por pessoas no estudo



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

5 Infecção por poliomavírus em receptores renais: estudo em Fortaleza

O tempo de internação médio dos pacientes foi de 21,6 dias (DP=16,2). A tabela 2 nos mostra que a avaliação estatística pelo teste T de Student não apresentou diferenças significativas no tempo de internação entre pacientes do sexo masculino e feminino ($p>0,05$); além disso, o tempo de internação dos pacientes também não foi estatisticamente relacionado com o uso de corticosteroides na terapia imunossupressora ($p>0,05$), positividade para o BKV ($p>0,05$) e também não foi diferente com relação aos diversos esquemas de imunossupressão

adotados ($p>0,05$). A avaliação pelo teste ANOVA com pós-teste de tukey mostrou que pacientes com comorbidades de DM+HAS+DLP possuem uma associação estatisticamente relevante com valor de $p > 0,05$ ($p=0,008$), apresentando um tempo de internação médio de 27 dias, tempo de internação maior em comparação com os demais grupos ($n=6$; DP=14,4; $p= 0,008$). O mesmo tratamento estatístico também revelou que a faixa etária dos pacientes não impactou no tempo de internação pós-transplante ($p>0,05$).

Tabela 2. Avaliação entre tempo de internação dos pacientes em dias e os fatores de risco

Grupos	Tempo de Internação (dias)					Valor de p	Teste estatístico
	N	Média	Mediana	Desvio - Padrão	Erro - Padrão		
Uso de corticosteroides							
SIM	48	23.5	19.5	13.7	1.95	p = 0.351	t de Student
NÃO	139	21.0	16.0	16.9	1.43		
Terapias imunossupressoras							
TAC + MDS	86	21.4	17.5	14.1	1.52	p = 0.840	t de Student
TAC + SRL	101	21.8	17.0	17.8	1.77		
Positividade para BKV							
Positivo	104	22.0	15.5	17.7	1.74	p = 0.713	t de Student
Negativo	83	21.1	17.0	14.0	1.54		
Comorbidades							
DM + HAS	37	24.49	-	19.56	3.22	p = 0.008	ANOVA
DM	20	25.20	-	18.61	4.16		
Indeterminada	44	19.77	-	15.41	2.32		
HAS	68	20.10	-	14.32	1.74		
HAS + DLP	6	25.83	-	14.25	5.82		
LES + HAS	3	9.33	-	3.21	1.86		
DM + HAS + DLP	6	27.00	-	14.35	5.86		
DLP	3	17.00	-	14.0	8.08		
Faixa etária							
40-63 anos	106	22.3	-	16.4	1.59	p = 0.662	ANOVA
18-39 anos	54	19.9	-	16.7	2.27		
<=65anos	27	22.5	-	14.2	2.74		
Sexo							
Masculino	130	20.9	15.5	16.4	1.43	p = 0.348	t de Student
Feminino	57	23.3	20.3	15.6	02.07		

É possível observar, na tabela 3, que a análise estatística com o teste qui-quadrado não identificou uma associação significativa entre os imunossupressores utilizados e a infecção pelo o vírus BK pós-transplante, que apresentou um valor de $p>0,05$ ($P = 0,218$) e um OR de 1,44 (IC 95%: 0,80 - 2,58) para o desenvolvimento da infecção por BKV. Do mesmo modo, o uso de glicocorticoides como adjuvantes na terapia imunossupressora não foi um fator modificador para infecção por BKV ($p > 0,05$), em que os pacientes transplantados, 48 (25,7%) usavam glicocorticoides

como adjuvantes na terapia imunossupressora, enquanto 139 pacientes (74,3%) não utilizavam essa medicação.

Em termos absolutos, a prevalência do vírus foi maior no grupo masculino ($n=72$; 38,5%) em comparação com o grupo feminino ($n=32$; 17,1%). Entretanto, a análise estatística pelo teste qui-quadrado não mostrou uma associação significativa entre para as variáveis sexo biológico em relação ao desenvolvimento da infecção por BKV ($p = 0,924$) (OR = 0,970; IC 95%: 0,518 - 1,82).

Tabela 3. Avaliação dos fatores de risco relacionados à infecção por BKV pelo teste qui-quadrado

Variantes	Infecção por BKV n (%)		Total n (%)	Odds Ratio	Intervalo de confiança 95% (Lim. inferior - superior)	Valor de p
	positivo	negativo				
Esquema de imunossupressão						
TAC + MDS	52 (27.8)	34 (18.2)	86 (46.0)	1.44	(0.805 - 2.58)	p < 0.21
TAC + SRL	52 (27.8)	49 (26.2)	101 (54.0)			
Total	104 (55.6)	83 (44.4)	187 (100.0)			
Uso de corticosteroides						
SIM	28 (15.0)	20 (10.7)	48 (25.7)	1.16	(0.597 - 2.25)	p < 0.66
NÃO	76 (40.6)	63 (33.7)	139 (74.3)			
Total	104 (55.6)	83 (44.4)	187 (100.0)			
Sexo						
Masculino	72 (38.5)	58 (31.0)	130 (69.5)	0.970	(0.518 - 1.82)	p < 0.92
Feminino	32 (17.1)	25 (13.4)	57 (30.5)			
Total	104 (55.6)	83 (44.4)	187 (100.0)			

DISCUSSÃO

O vírus BK é comum na população, mas, muitas vezes, não apresenta sintomas na infecção inicial. Interpretar os fatores de riscos para infecção é fundamental para prevenir quadros mais graves da doença, especialmente em pacientes transplantados. O BKV pode ser reativado e causar complicações sérias em indivíduos com o sistema imunológico debilitado. O presente estudo revelou uma prevalência de 55,6% (104 pacientes) infecção por BKV entre os pacientes analisados, um índice significativamente mais alto do que o usualmente reportado em outros estudos, que mostram uma variação entre 1% e 15%^{16,17}. Contudo, há pesquisas que apresentam resultados de prevalência mais próximos como a revisão sistemática em receptores de rim no Irã 18 que estipula uma prevalência do BKV de 32,7%; entretanto, diversas variáveis podem contribuir para mudanças na prevalência do vírus^{16,18}.

A elevada taxa de infecção observada pode ser explicada por vários fatores, incluindo idade, sorologia¹⁹ e etnia¹⁸, mas é particularmente influenciada pela supressão imunológica em pacientes transplantados⁶, o que pode reativar o vírus latente. A alta frequência de infecção pelo BKV após transplantes é motivo de preocupação, visto que sua reativação pode comprometer a função do órgão transplantado⁴ e aumentar o risco de perda do transplante renal em até 50% dos casos¹⁶. O manejo da infecção por BKV em pacientes transplantados é complexo, envolvendo o equilíbrio entre a supressão imunológica necessária para evitar a rejeição do enxerto e a prevenção da reativação viral⁹.

O presente estudo não encontrou uma associação significativa que relacionasse os diferentes esquemas imunossupressores à infecção por BKV por meio do teste qui-quadrado (p>0,05). Os resultados da literatura mostram que é difícil estipular o impacto de um fármaco imunossupressor específico na infecção por BKV, acredita-se que esse processo infeccioso

esteja mais atrelado à imunossupressão excessiva do paciente, independentemente do fármaco^{20,21}. Entretanto, reduzir os níveis de imunossupressão para tratamento do BKV é um manejo controverso²⁰. Reduzir o grau de imunossupressão total pode otimizar o clearance do DNA viral²⁰, enquanto a redução deve ser feita com cautela, pois pode aumentar a resposta imune inespecífica, levando a risco de rejeição do enxerto²¹.

Embora as evidências não sejam conclusivas, alguns artigos relatam que o uso de inibidores de mTOR, classe farmacológica dos fármacos sirolimo e everolimo, podem estar relacionados com menor incidência de infecção por BKV. A revisão sistemática e meta-análise²² avaliou um total de 61 artigos, envolvendo 13.609 pacientes, e afirma que os regimes imunossupressores baseados nos inibidores do mTOR estão associados a um risco diminuído de infecções por BKV em receptores de transplante renal comparado ao uso de antimetabólitos, classe farmacológica do fármaco MDS. O ensaio clínico que contou com 40 pacientes transplantados renais²³ concluiu que a substituição do uso de MDS para o uso de inibidores da mTOR (everolimo) não apresentou diferença estatística significativa na redução da viremia do BKV nos pacientes (p>0,05). Entretanto, cabe ressaltar que os estudos apresentados avaliaram os medicamentos de forma isolada e não preveem o impacto dos MDS e dos inibidores da mTOR sobre o BKV quando usados em associação com outros fármacos imunossupressores tais como o tacrolimo e corticosteroides.

Quanto ao fato de a relação do uso de corticosteroides e infecção por BKV partir da análise de dados obtida no presente estudo, não foi possível considerar uma relação significativa (p > 0,05) entre o uso de corticosteroides como adjuvantes na terapia imunossupressora e o desenvolvimento da infecção ativa pelo Poliomavírus. Os resultados na literatura que avaliam esse tema

7 Infecção por poliomavírus em receptores renais: estudo em Fortaleza

são escassos e não são conclusivos; entre eles, se destaca um estudo em Nova York, EUA, com 359 receptores de transplante renal 24, o qual demonstrou que o uso de corticosteroides por pacientes transplantados associado a outras terapias imunossupressoras aumentou, consideravelmente, o risco de desenvolvimento da forma ativa do BKV. Entretanto, de acordo com outro estudo²⁵, não foi possível analisar se esse risco elevado estava atrelado ao uso isolado do corticosteroide no tratamento.

O trabalho multicêntrico realizado envolveu 59 centros de transplantes em 15 países 17 que avaliaram o uso de metilprednisolona 500 mg via endovenosa seguido do uso de prednisona por via oral em doses decrescentes durante os 6 meses após a realização do transplante. Concluiu-se que a exposição cumulativa aos corticosteroides no primeiro mês pós-transplante esteve associada significativamente às maiores viremias por BKV ($p = 0,031$). No entanto, destaca-se que os resultados obtidos no presente estudo apenas avaliaram o uso de glicocorticoides usados em associação, e os resultados não refletem os efeitos do fármaco de forma isolada, sendo essas limitações do estudo que impedem a análise real do impacto do uso desses medicamentos no desenvolvimento da infecção pelo Poliomavírus.

A análise dos dados revelou que a variável sexo não apresentou significância estatística na relação com o desenvolvimento de infecção pelo vírus BK (BKV) entre os pacientes transplantados. A prevalência do BKV entre os 130 indivíduos do sexo masculino avaliados foi de 38,5%, enquanto, nos 57 transplantados do sexo feminino, foi observada uma prevalência 30,5%, entretanto o teste qui-quadrado mostrou que não existe uma associação relevante entre os grupos ($OR = 0,970$; $IC\ 95\%: 0,518 - 1,82$).

Esses resultados estão em consonância com a literatura existente. Estudos anteriores sugerem que não há uma diferença na ativação do BKV entre os sexos em receptores de transplante renal. Por exemplo, uma pesquisa publicada no *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* não encontrou diferenças entre os sexos na prevalência de viremia por BKV^{26,27}. Outro estudo que investigou fatores de risco para ativação do BKV em receptores de transplante renal também não identificou o sexo como um preditor significativo para a infecção pelo BKV²⁸.

A igual prevalência de BKV entre os sexos pode ser atribuída a uma série de fatores. A fisiopatologia do BKV e a resposta imunológica desencadeada pelo vírus podem não ser significativamente influenciadas por fatores hormonais. Embora alguns estudos tenham sugerido que os hormônios sexuais podem modular a resposta imunológica e a susceptibilidade a várias infecções virais 29, essa influência não parece manifestar-se de forma relevante no caso da infecção por BKV.

Em relação às comorbidades dos pacientes, não foi possível avaliar uma relação da doença prévia com a positividade ao BKV. Entretanto, em relação ao tempo de internação, foi visto, de

forma significativa ($p=0,008$), que a média de dias de internação em pacientes portadores de DM, HAS e DLP ($n=6$; 3,2%) foi maior em comparação com os demais grupos (média=27 dias; $DP=14,4$). Tais resultados estão de acordo com o observado na literatura, o impacto de doenças de base torna o paciente mais suscetível a complicações durante os procedimentos médicos, podendo, também, ter uma recuperação mais lenta. Múltiplas comorbidades estão relacionadas com o aumento do tempo de permanência hospitalar e o número de hospitalização³⁰.

Uma das principais limitações do presente estudo foi o fato de ser conduzido em um único centro, o Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). Embora este seja um centro de referência para transplante renal no estado do Ceará, a limitação a uma única instituição pode restringir a diversidade dos dados. Estudos multicêntricos, envolvendo múltiplos hospitais ou centros de referência, poderiam fornecer uma amostra mais representativa e diversificada.

Além disso, embora o HUWC seja uma instituição de referência de transplante renal e de alta capacidade e excelência, ele atende a pacientes de diversas regiões do Brasil. Isso cria desafios no acompanhamento em longo prazo dos pacientes, já que muitos retornam para suas regiões de origem após o procedimento de transplante. A falta de um acompanhamento contínuo e uniforme pode impedir a observação de efeitos em longo prazo do tratamento ou de complicações tardias, limitando a compreensão completa dos resultados do transplante renal e da infecção por BKV.

Além disso, o impacto da pandemia do SARS-CoV-2 entre os anos de 2020 e 2022 representa uma limitação significativa, a escassez de reagentes prejudicou a realização de exames laboratoriais, e o fato dos pacientes transplantados serem grupo de risco prejudicou a adesão ao tratamento e número de consultas. Isso pode resultar em lacunas ou inconsistências nos dados, afetando a validade dos resultados. O presente estudo dá margem à realização de mais investigações sobre a imunossupressão em pacientes transplantados e os fatores de risco associados à positividade do vírus BK. Estudos multicêntricos, com maior diversidade e acompanhamento prolongado são necessários para validar e expandir os achados aqui apresentados.

CONCLUSÃO

A prevalência do BKV foi de 55,6%, destacando-o como um patógeno relevante em pacientes transplantados renais. A prevalência encontrada foi maior do que a relatada na literatura, possivelmente influenciada por fatores sociodemográficos e raciais. Não houve relação significativa entre os regimes de imunossupressão TAC+MDS e TAC+SRL com a infecção por BKV, sugerindo que a prevalência do vírus está mais relacionada à intensidade da imunossupressão do que ao tipo de imunossupressor, destacando a importância do monitoramento dos níveis séricos.

8 Infecção por poliomavírus em receptores renais: estudo em Fortaleza

O uso de glicocorticoides como adjuvantes na terapia imunossupressora também não influenciou a infecção por BKV. No entanto, esse resultado não reflete o uso de glicocorticoides em monoterapia. O tempo médio de internação do grupo com DM+HAS+DLP foi de 27 dias, superior aos outros grupos, é um fator modificador significativo ($p=0,008$). A prevalência do vírus foi igual entre os sexos, não sendo influenciada por características sexuais.

A análise apresentada oferece resultados importantes sobre a imunossupressão em pacientes transplantados e os fatores de risco associados à positividade do BKV. Futuros estudos com amostras maiores e diversas são necessários para esclarecer, mais detalhadamente, as associações apresentadas, a fim de embasar condutas clínicas, evidências científicas mais robustas e impedir possíveis complicações causadas pela infecção pelo BKV.

REFERÊNCIAS

1. Bhutani S, Harris S, Carr M, Russell-Lowe M, Worthington J, Wu HH, et al. Evaluating the Clinical Relevance of Antibodies against Non-Human Leukocyte Antigen in Kidney Transplantation. *Antibodies* (Basel). 2024 Jun 6; 13(2): 44. doi: 10.3390/antib13020044. PubMed PMID: 38920968.
2. Muñoz P, Fernández NS, Fariñas MC. Epidemiology and risk factors of infections after solid organ transplantation. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012 Mar; 30(Suppl 2): 10-8. doi: 10.1016/S0213-005X(12)70077-0. PubMed PMID: 22542030.
3. Miyairi S, Baldwin W, Valujskikh A, Fairchild RL. Natural Killer Cells: Critical Effectors During Antibody-mediated Rejection of Solid Organ Allografts. *Transplantation*. 2021 Feb 1; 105(2):284-290. doi: 10.1097/TP.0000000000003298. PubMed PMID: 32384380.
4. Gungor O, Dheir H, Islam M, Toz H, Yildiz A, Sinangil A, et al. Biopsy-proven BK virus nephropathy in renal transplant recipients: A -multi-central study from Turkey (BK-TURK STUDY). *Clin. Nephrol*. 2024 Jul 22. doi : <https://doi.org/10.5414/CN111300>.PubMed. PMID: 39037084.
5. Varella RB, Almeida JR, Lopes PF, Matos JP, Menezes P, Lugon JR. BK polyomavirus in kidney transplant recipients: screening, monitoring and clinical management. *J Bras Nefrol*. 2014 Oct-Dec; 36(4): 529-34. doi: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20140075>.
6. Demir E, Turkmen A, Sever MS. Risk factors, pathogenesis, presentation and management of BK virus infection in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 May 27; 36(6): 985-987. doi: 10.1093/ndt/gfz214. PubMed PMID: 34047340.
7. Funahashi Y. BK Virus-Associated Nephropathy after Renal Transplantation. *Pathogens*. 2021 Feb 2; 10(2): 150. doi: 10.3390/pathogens10020150. PubMed PMID: 33540802.
8. Higdon LE, Tan JC, Maltzman JS. Infection, Rejection, and the Connection. *Transplantation*. 2023 Mar 1;107(3): 584-595. doi: 10.1097/TP.0000000000004297. PubMed PMID: 36017937.
9. Casati C, Menegotto A, Querques ML, Ravera F, Colussi G. La terapia immunosoppressiva del trapianto renale: ai limiti tra efficacia e tossicità. *G Ital Nefrol*. 2017 Apr; 34(2): 29-39. PubMed PMID: 28682561.
10. Ministério da saúde (BR). Portaria conjunta nº 1, 5 de janeiro de 2021. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para imunossupressão em transplante renal. [Internet]. [acesso em 2024 Jul 27]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2021/imunossupressao-em-transplante-renal-pcdt.pdf>.
11. He Q, Wei H, Wu X, Li L, Qin W, Xie L. The Relationship between Acute Rejection, Hemoglobin Level, and BK Virus Infection Among Renal Transplant Recipients. *Clin Lab*. 2023 Oct 1; 69(10). doi: 10.7754/Clin.Lab.2023.220739. PubMed PMID: 37844057.
12. Åsberg A, Bergan S, Bjørkto MH, Mjølén G, Varberg Reisæter A, Robertsen I, et al. Severe Mycophenolate Intoxication in a Solid Organ Transplant Recipient- No Intervention Actually Needed. *Transplant Direct*. 2020 Sep 25; 6(10): e609. doi: 10.1097/TXD.0000000000001058. PubMed PMID: 33062842.
13. Ma MK, Yung S, Chan TM. mTOR Inhibition and Kidney Diseases. *Transplantation*. 2018 Feb;102(2S Suppl 1): S32-S40. doi: 10.1097/TP.0000000000001729. PubMed PMID: 29369972.
14. Williams DM. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respir Care*. 2018 Jun; 63(6): 655-670. doi: 10.4187/respcare.06314. PubMed PMID: 29794202.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 [Internet]. [Brasília]: Ministério da Saúde; 2012 [cited 2024 Aug 16]. Available from: <https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/acesso-a-informacao/legislacao/resolucoes/2012/resolucao-no-466.pdf/view>.
16. Balba GP, Javaid B, Timpone JG Jr. BK polyomavirus infection in the renal transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am*. 2013 Jun; 27(2): 271-83. doi: 10.1016/j.idc.2013.02.002. PubMed PMID: 23714340.
17. Hirsch HH, Randhawa P. BK Polyomavirus in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar; 13(Suppl 4):179–88. doi: <https://doi.org/10.1111/ajt.12110>.
18. Ebrahimi M, Mohebbi A, Hashemi MM, Shahmirzadi MA. Prevalence of BK Virus among Iranian Renal Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Basic Res*[Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Aug 16]; 4(4): 50–61. Available from: https://jcbcr.goums.ac.ir/browse.php?a_id=295&slc_lang=en&sid=1&ftxt=1&html=1. doi:10.52547/jcbr.4.4.50.
19. Demey B, Tinez C, François C, Helle F, Choukroun G, Duverlie G, et al. Risk factors for BK virus viremia and nephropathy after kidney transplantation: A systematic review. *J Clin Virol*. 2018 Dec;109: 6-12. doi: 10.1016/j.jcv.2018.10.002. PubMed PMID: 30343190.
20. Vela C, Jouve T, Chevallier E, Imerzoukene F, Germi R, Le Marechal M, et al. Conversion to mTOR-Inhibitors Plus IV Immunoglobulins in Kidney-Transplant Recipients with BKV Infection: A Retrospective Comparative Study. *J Clin Med*. 2022 Dec 8; 11(24): 7292. doi: 10.3390/jcm11247292. PubMed PMID: 36555909.
21. Keshewani V, Tarang S. An immunoinformatic approach to universal therapeutic vaccine design against BK virus. *Vaccine*. 2019 Jun 6; 37(26): 3457-3463. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.096. PubMed PMID: 31097352.
22. Ye C, Li J, Liu X, Yan J, Chen J, Wang C, Huang M, Chen X, Tang K, Chen P. The incidence of cytomegalovirus and BK polyomavirus infections in kidney transplant patients receiving mTOR inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2023 Jun; 43(6): 552-562. doi: 10.1002/phar.2799. PubMed PMID: 37002621.
23. Wojciechowski D, Chandran S, Webber A, Hirose R, Vincenti F. Mycophenolate Mofetil Withdrawal With Conversion to Everolimus to Treat BK Virus Infection in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2017 Oct; 49(8): 1773-1778. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.06.030. PubMed PMID: 28923623.
24. Dadhania D, Snopkowski C, Ding R, Muthukumar T, Chang C, Aull M, Lee J, Sharma VK, Kapur S, Suthanthiran M. Epidemiology of BK virus in renal allograft recipients: independent risk factors for BK virus replication. *Transplantation*.

9 Infecção por poliomavírus em receptores renais: estudo em Fortaleza

2008 Aug 27; 86(4): 521-8. doi: 10.1097/TP.0b013e31817c6447. PubMed PMID: 18724220.

25. Suwelack B, Malyar V, Koch M, Sester M, Sommerer C. The influence of immunosuppressive agents on BK virus risk following kidney transplantation, and implications for choice of regimen. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012 Jul; 26(3): 201-11. doi: 10.1016/j.trre.2011.05.002. PubMed PMID: 21940156.

26. Cesaro A, Belgiorno V, Siciliano A, Guida M. The sustainable recovery of the organic fraction of municipal solid waste by integrated ozonation and anaerobic digestion. *Res Cons Recycling*. 2019 Feb;141: 390–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resconrec.2018.10.034>.

27. Halford K, Suliman A, Ferrolino JA, Dallas RH, Maron-Alfaro G, Hijano DR. BK Virus (BKV) Infections in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant (Allo-HCT) Patients: A Single-center Experience. *J Ped Infect Dis Soc*. 2021 Mar; 10(Supp_1): S5. doi: <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa170.014>.

28. Ruderfer D, Wu M, Wang T, Srivaths PR, Krance RA, Naik S, Bocchini CE. BK Virus Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Outcomes: An Analysis of Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients at Texas Children's Hospital. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021 Apr 30;10(4): 492-501. doi: 10.1093/jpids/piaa147. PubMed PMID: 33416086.

29. Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Feb; 30(2): 209–17. doi: 10.1093/ndt/gfu023. PubMed PMID: 24574543.

30. Barsasella D, Gupta S, Malwade S, Aminin, Susanti Y, Tirmadi B, et al. Predicting length of stay and mortality among hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Int J Med Inform*. 2021 Oct; 154: 104569. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2021.104569. PubMed PMID: 34525441.

Como citar este artigo/ How to cite this article:

Oliveira PE, Emiliano JH, Lima DP, Souza LA, Corsi GG, Lima EQ, et al. Perfil da infecção por poliomavírus em pacientes transplantados renais em uso de terapia imunossupressora: um estudo descritivo em hospital universitário de Fortaleza. *J Health Biol Sci*. 2024; 12(1):1-9.