

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**SARAH PEREIRA CAZELLA SCHWAB**

**Infecção por citomegalovírus em crianças gravemente doentes: estudo  
retrospectivo**

**Ribeirão Preto  
2021**

SARAH PEREIRA CAZELLA SCHWAB

**Infecção por citomegalovírus em crianças gravemente doentes: estudo retrospectivo**

**Versão corrigida**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – FMRP-USP para obtenção do título de Mestre em Medicina pelo Programa Mestrado Profissional em Medicina

Orientadora: Profa. Dra. Ana Paula de Carvalho Panzeri Carlotti

**Ribeirão Preto**

**2021**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Schwab, Sarah Pereira Cazella

Infecção por citomegalovírus em crianças gravemente doentes: estudo retrospectivo. Ribeirão Preto, 2021.

51 p

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Programa Mestrado Profissional em Medicina.

Orientadora Profa. Dra. Ana Paula de Carvalho Panzeri Carlotti

1. Citomegalovírus, 2. Crianças gravemente doentes, 3. Disfunção orgânica, 4. Carga viral.

Nome: SCHWAB, Sarah Pereira Cazella

Título: Infecção por citomegalovírus em crianças gravemente doentes: estudo retrospectivo

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – FMRP-USP – para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Aprovada em:

Banca examinadora:

Prof.Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof.Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof.Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, que não mediram esforços e recursos além do que podiam pra que eu estudasse.

Ao meu marido, constante apoiador dos meus sonhos e incentivador da minha carreira.

Às minhas filhas, Luísa e Gabriela, grandes presentes de Deus concedidos durante a jornada do mestrado.

À minha orientadora Profa. Dra. Ana Paula, cuja integridade, disponibilidade e generosidade em mostrar o caminho tanto me ensinaram, sendo um exemplo e alvo de jornada.

À Profa. Dra. Aparecida que, com grande conhecimento sobre o tema, trouxe sugestões muito construtivas ao trabalho, sempre com muita disposição em ajudar.

Ao estatístico do Departamento de Pediatria e Puericultura do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Dr. Davi C. Aragon, pela colaboração e paciência na leitura dos dados.

A toda a equipe de funcionários do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, que trabalha para manter um serviço de excelência, gratuito e disponível para a população brasileira.

Aos pacientes e suas famílias, que nos permitem aprender e cuidar e que dão sentido a existência de pesquisas como essa.

## **AGRADECIMENTOS**

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

## RESUMO

SCHWAB, Sarah Pereira Cazella. Infecção por citomegalovírus em crianças gravemente doentes: estudo retrospectivo. Dissertação (Mestrado Profissional em Medicina) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

**Introdução:** Dados recentes apoiam a hipótese que o citomegalovírus (CMV) é um patógeno importante durante a doença crítica. Há vários estudos em adultos gravemente doentes imunocompetentes mostrando associação entre infecção ativa do CMV e piores desfechos na unidade de terapia intensiva (UTI). Entretanto, há poucos dados sobre a frequência e os efeitos da infecção ativa pelo CMV em crianças gravemente enfermas. **Objetivos:** Descrever a prevalência, as características clínicas e o desfecho das crianças internadas no Centro de Terapia Intensiva Pediátrica (CTIP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) que apresentaram infecção ativa do CMV, comparar o grupo de sobreviventes com aqueles que evoluíram a óbito e investigar fatores de risco de mortalidade. **Metodologia:** Estudo de coorte retrospectivo de pacientes de 0 a 18 anos, internados no CTIP do HCFMRP-USP com infecção por CMV confirmada pela detecção do agente em sangue ou aspirado traqueal, no período de 01 de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2019. Foram excluídos os casos suspeitos, mas sem confirmação do agente etiológico e casos com confirmação da infecção anteriormente à internação na UTI. Foi realizada a revisão dos prontuários médicos e o preenchimento da ficha de levantamento de dados demográficos, clínicos e laboratoriais. A gravidade da doença foi classificada pelo escore *Pediatric Risk of Mortality* (PRISM) e a disfunção orgânica foi avaliada pelo escore *Pediatric Logistic Organ Dysfunction* (PELOD). Para identificar fatores de risco de mortalidade, riscos relativos (RR) e intervalos de confiança (IC) de 95% foram obtidos após o ajuste de modelos de regressão log-binomial, considerando PELOD como covariável. Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*) foram construídas para avaliar a capacidade das cargas virais no sangue e aspirado traqueal de predizer o óbito. **Resultados:** No período do estudo, foram internadas 6359 crianças em ambas as unidades de terapia intensiva pediátricas do HCFMRP-USP; 39 casos confirmados de infecção ativa do CMV

foram incluídos no estudo, o que corresponde à prevalência de 0,6%. Todos, exceto um paciente, foram submetidos à ventilação mecânica. Os pacientes foram divididos nos grupos: óbito (n=12) e sobrevivida (n=27). A maioria dos pacientes que sobreviveram (85%) tinha idade menor que 36 meses, enquanto que mais da metade dos que morreram (58,3%) tinham mais do que 36 meses (p=0,02). Não houve diferença entre os grupos em relação ao sexo ou à presença de broncodisplasia, prematuridade, imunodeficiência e cardiopatia. Todos os pacientes que sobreviveram receberam tratamento antiviral por mais de 10 dias, enquanto 72,7% dos que morreram foram tratados por mais de 10 dias (p=0,045). Os pacientes que morreram tiveram maiores pontuações do escore PELOD do que os que sobreviveram (mediana 7 vs. 5, respectivamente) (p=0,046). Não houve diferenças significativas no tempo de internação e tempo de ventilação mecânica entre os grupos. A idade maior que 36 meses foi fator de risco independente de óbito (RR ajustado 3,53; IC 95% 1,12-11,13). As cargas virais tiveram baixa sensibilidade e especificidade para a predição de óbito. **Conclusões:** A prevalência de infecção ativa do CMV em pacientes internados no CTIP do HCFMRP-USP de 2009 a 2019 foi de 0,6%. Os pacientes que morreram tiveram maiores escores de disfunção orgânica que aqueles que sobreviveram. Idade maior que 36 meses foi fator de risco independente de óbito em crianças gravemente doentes com infecção ativa pelo CMV.

**Palavras chave:** citomegalovírus; crianças gravemente doentes; disfunção orgânica; carga viral.



## ABSTRACT

SCHWAB, Sarah Pereira Cazella. Cytomegalovirus infection in critically ill children: a retrospective study. Dissertation (Mestrado Profissional em Medicina) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

**Introduction:** Recent data support the hypothesis that cytomegalovirus (CMV) is an important pathogen during critical illness. There are several studies in critically ill immunocompetent adults showing an association between CMV reactivation and worse outcomes in the intensive care unit (ICU). However, there are few data on the frequency and effects of active CMV infection in critically ill children. **Objectives:** To describe the prevalence, clinical characteristics and outcome of children admitted to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) of Hospital das Clínicas of the University of São Paulo at Ribeirão Preto Medical School (HCFMRP-USP) who presented with infection or reactivation of CMV; to compare the group of survivors with those who died; and to investigate risk factors for mortality. **Methodology:** Retrospective cohort study of patients aged 0 to 18 years, admitted to the PICU of HCFMRP-USP with CMV infection confirmed by detection of the agent in blood or tracheal aspirate, from January 1, 2009 to December 31, 2019 Suspected cases, but without confirmation of the etiological agent, and cases with confirmation of infection prior to admission to the ICU, were excluded. The medical records were reviewed and the demographic, clinical and laboratory data collection form was completed. Disease severity was classified by the Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score and organ dysfunction was assessed by the Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) score. To identify risk factors for mortality, relative risks (RR) and 95% confidence intervals (CI) were obtained after fitting log-binomial regression models, considering PELOD as a covariate. ROC (Receiver Operating Characteristics) curves were constructed to assess the ability of viral loads in blood and tracheal aspirate to predict death. **Results:** During the study period, 6359 children were admitted to both pediatric intensive care units at HCFMRP-USP; 39 confirmed cases of CMV infection/reactivation were included in the study, corresponding to a prevalence of 0.6%. All but one patient underwent mechanical ventilation. Patients were divided into groups: death (n=12) and survival (n=27). Most patients who survived (85%) were younger than 36 months, while more than half of those who died (58.3%) were

older than 36 months ( $p=0.02$ ). There was no difference between the groups regarding gender or the presence of bronchodysplasia, prematurity, immunodeficiency and heart disease. All patients who survived received antiviral treatment for more than 10 days, while 72.7% of those who died were treated for more than 10 days ( $p=0.045$ ). Patients who died had higher PELOD score scores than those who survived (median 7 vs. 5, respectively) ( $p=0.046$ ). There were no significant differences in length of stay and time on mechanical ventilation between groups. Age over 36 months was an independent risk factor for death (adjusted RR 3.53; 95% CI 1.12-11.13). Viral loads had low sensitivity and specificity for predicting death. **Conclusions:** The prevalence of CMV infection/reactivation in patients admitted to the PICU of HCFMRP-USP from 2009 to 2019 was 0.6%. Patients who died had higher organ dysfunction scores than those who survived. Age greater than 36 months was an independent risk factor for death in critically ill children with active CMV infection.

**Key words:** cytomegalovirus; critically ill children; organ dysfunction; viral load.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Curva ROC da carga viral máxima total para a predição de óbito.....	35
Figura 2: Curva ROC da carga viral no sangue para a predição de óbito.....	36
Figura 3: Curva ROC do log máximo no sangue para a predição de óbito.....	36
Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para o Tempo de ventilação não invasiva.....	37
Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para o Tempo de ventilação mecânica Invasiva.....	37
Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para o Tempo de internação.....	38
Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para o Tempo de internação na Unidade de terapia intensiva.....	38

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: Dados demográficos e clínicos da população do estudo.....	32
Tabela 2: Comparação entre os grupos Sobrevida e Óbito.....	33
Tabela 3: Fatores de risco para óbito.....	39

## LISTA DE SIGLAS

CMV	Citomegalovírus
CTIP	Centro de terapia intensiva pediátrico
DNA	Ácido desoxirribonucleico
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RNA	Ácido ribonucleico
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
USP	Universidade de São Paulo
UTI	Unidade de terapia intensiva

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	15
2. JUSTIFICATIVA .....	21
3. HIPÓTESE .....	23
4. OBJETIVOS .....	25
5. MÉTODOS .....	27
5.1 TIPO DO ESTUDO.....	28
5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	28
5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	28
5.4 ASPECTOS ÉTICOS.....	28
5.5 COLETA DE DADOS.....	28
5.6 ANÁLISE DOS DADOS.....	29
6. RESULTADOS .....	30
6.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	31
6.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS.....	33
7. DISCUSSÃO .....	40
8. CONCLUSÕES .....	48
9. REFERÊNCIAS.....	50

# **1. INTRODUÇÃO**

## 1. INTRODUÇÃO

O citomegalovírus (CMV) faz parte da família dos herpes vírus e é capaz de acometer seres humanos em todas as populações. Sua excreção se dá por meio secreções respiratórias, sangue, urina, secreção do colo uterino, sêmen e leite humano. Dessa forma, a infecção primária pode ocorrer através do contato com secreções, transfusão de sangue, transplante ou contato sexual (Ministério da Saúde, 2010).

A infecção primária pelo CMV, na maioria das vezes, cursa assintomática ou com uma clínica oligossintomática, com febre, prostração, sintomas respiratórios leves e adinamia (Ministério da Saúde, 2010). No entanto, a doença pode ser sintomática e acometer múltiplos órgãos e sistemas. O pulmão é o principal órgão envolvido na infecção ativa por CMV e não há especificidade radiológica no acometimento pulmonar pelo CMV. Em alguns casos, o paciente pode apresentar colestase discreta ou citólise, com níveis aumentados das enzimas hepáticas. Outra forma de apresentação, embora rara, é com o quadro de colite. Foram também relatados alguns casos de retinite. Além disso, a síndrome hemofagocítica também pode estar associada à infecção por CMV. Com sinais e sintomas tão diversos, acredita-se que, ao modular a função imunológica e a resposta anti-inflamatória, o CMV pode ser responsável pela ocorrência de superinfecção bacteriana e / ou agravamento de processos inflamatórios como a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). (PAPAZIAN, 2015). É importante ressaltar que a infecção pelo CMV e a doença por CMV são conceitos diferentes, tendo em vista que nem todos os pacientes com a infecção desenvolverão a doença. A infecção por CMV refere-se ao isolamento do vírus ou detecção de proteínas virais ou de ácido nucleico em fluidos ou tecidos corporais, independente dos sinais e sintomas apresentados pelo indivíduo. Já a doença por CMV refere-se à evidência de infecção por CMV associada a sintomas ou sinais atribuíveis a ela. A doença invasiva por CMV se caracteriza por evidências de inclusão viral em células de órgãos ou tecidos, como no trato gastrointestinal, rim, pulmão, medula óssea e retina (RAZONABLE et al, 2013. LJUNGMAN et al, 2017).



Como os demais vírus herpes, o CMV não é erradicado, mas estabelece a latência com persistência celular do DNA viral após a resolução da infecção. Quando o hospedeiro é imunocompetente, a latência é ativamente mantida pela imunidade do hospedeiro, e a reativação viral provavelmente ocorre como consequência de alguma combinação de comprometimento imunológico transitório, inflamação e regulação epigenética do principal promotor precoce imediato (SECKERT et al., 2013).

A definição de latência viral é variável, mas a maioria dos autores define como a presença de DNA viral nos tecidos sem transcrição ou tradução de RNAs para proteínas (COOK et al, 2011). Quando o hospedeiro sofre qualquer processo que altera a função imunológica, especialmente a resposta das células T, o CMV pode começar a replicar-se novamente e causa manifestações da doença. Além dos pacientes imunossuprimidos, recentemente foi demonstrado que até 40% dos pacientes gravemente doentes apresentam a reativação do vírus, apesar de não apresentar imunossupressão previamente (KALIL et al, 2009). Alguns estudos associaram as reativações com maiores taxas de infecção nosocomial, hospitalização prolongada, maior tempo de ventilação e aumento da mortalidade. Além disso, a infecção ativa pelo CMV também pode estar associada ao desenvolvimento de estado de imunossupressão induzida por hospitalização prolongada ou permanência na UTI, sepse grave e choque (KALIL et al, 2009).

A real incidência da reativação em pacientes gravemente doentes é difícil de ser estabelecida, pois podem ocorrer muitos fatores de confusão. O tempo de monitoramento é uma influência importante na detecção, pois a reativação não ocorre imediatamente e sim entre 1 e 3 semanas após o início da doença (CHILET et al., 2010; COOK et al., 2003; LIMAYE et al., 2008). Assim, se o teste for feito cedo demais, a incidência de reativação é subestimada grosseiramente.

Os testes atualmente disponíveis na prática clínica para monitorizar a infecção ativa por CMV são a antigenemia pp65, que detecta a presença da fosfoproteína pp65 nos leucócitos do sangue periférico, e a detecção de DNA viral por métodos de amplificação de ácidos nucleicos, tais como a reação em cadeia da polimerase (PCR), que podem ser qualitativos ou quantitativos. Métodos sorológicos para detectar imunoglobulinas das classes IgM e IgG não são adequados para uso na prática clínica por conta de sua baixa precisão para definir infecção ativa, embora sejam importantes para uso em estudos de prevalência. Já as e culturas virais são o

padrão ouro para o diagnóstico. No entanto, levam à demora excessiva para a obtenção de resultados, cerca de um mês, em virtude da replicação viral lenta. Atualmente, recomenda-se que tanto a antigenemia como o PCR podem ser utilizados para monitorizar a replicação viral e a resposta à terapia antiviral. A escolha de um ou outro método depende, basicamente, da disponibilidade de pessoal e recursos econômicos nas instituições de saúde em que os pacientes encontram-se internados (FRANCO et al., 2016).

A preponderância de dados clínicos recentes apoia a hipótese que o CMV é um patógeno importante durante a doença crítica. Os pulmões são local primário do vírus latente e persistente local de reativação. Há diversos gatilhos estudados que se relacionam à reativação, dentre eles, imunossupressão, estresse, inflamação, sepse e catecolaminas endógenas. Ainda não se sabe ao certo a relevância clínica da reativação, se o CMV seria um agente ativo ou apenas um agente presente sem atuação naqueles com imunossupressão transitória ou insulto imunológico. No entanto, há dados que mostram aumento de morbidade e mortalidade de pacientes gravemente doentes acometidos pela reativação do CMV (COOK et al., 2011).

Vários mecanismos foram propostos para explicar como a reativação do CMV pode causar danos. O vírus tem potencial efeito citopatológico direto do vírus reativado sobre locais em que se mantém latente. Também é conhecido o efeito imunopatológico, no qual o tecido é danificado pela resposta imune exacerbada do hospedeiro. O terceiro mecanismo está relacionado a uma alteração do sistema imunológico de defesa dos pacientes, tornando-os mais suscetíveis a fungos e infecções bacterianas. No entanto, a reativação do CMV poderia ser apenas um indicador de comprometimento imunológico e gravidade da doença sem necessidade de procedimentos de diagnóstico e tratamento (BARRY et al, 2000. PAPAIZIAN et al., 2009).

Até o momento, nenhuma relação clara foi descoberta entre os escores de gravidade registrados na admissão e o risco de desenvolvimento de infecção ativa por CMV. Essa falta de associação entre os escores de gravidade na admissão à UTI e reativação do CMV sugere que fatores diferentes da gravidade da doença subjacente e da extensão de disfunções orgânicas seriam os principais fatores de risco. No entanto, são necessários mais estudos para identificar fatores que possam prever o risco de desenvolver uma reativação do CMV (PAPAIZIAN et al., 2015).

Há vários estudos em adultos gravemente doentes imunocompetentes mostrando associação entre reativação do CMV e piores desfechos na UTI. Entretanto, há poucos dados sobre a frequência e os efeitos da infecção ativa pelo CMV em crianças gravemente enfermas (ALYAZIDI et al., 2018).

Foi realizado estudo de coorte pareado em adultos, com 40 pacientes positivos para o CMV e 40 controles. Pacientes com CMV tiveram duração significativamente maior de ventilação mecânica e permanência mais longa na UTI. Além disso, houve maior taxa de infecções nosocomiais no grupo CMV, o que chamou a atenção sobre um possível impacto deletério do CMV (JABER et al., 2005). Um trabalho realizado com 120 pacientes associou a viremia pelo CMV detectada por PCR com hospitalização ou morte no 30º dia (LIMAYE et al., 2008). Além disso, 242 pacientes de UTI ventilados mecanicamente foram avaliados em outro estudo e a infecção ativa por CMV foi associada ao aumento da duração da ventilação mecânica em sobreviventes com infecção ativa por CMV. O número de dias fora da ventilação mecânica no dia 60 da internação também foi reduzido nos pacientes que desenvolveram infecção por CMV. Foi, ainda, relatado que a taxa de infecções nosocomiais foi maior no grupo CMV e a diferença permaneceu inclusive quando a pneumonia associada ao ventilador e a bacteremia foram consideradas separadamente (CHICHE et al., 2009). Em contraste, dois estudos epidemiológicos (DE VLIEGER et al., 2012 e ONG et al., 2015) não encontraram associação entre a sorologia positiva para CMV e resultados em uma população de UTI com pacientes em geral ou em pacientes com SDRA. No entanto, em um subgrupo particular de pacientes com SDRA apresentando choque séptico, os resultados mostraram associação entre o CMV e o número de dias sem ventilador até o 28º dia (ONG et al., 2015).

Mesmo com os trabalhos mais recentes sugerindo que o CMV piora os resultados e desfechos em pacientes da UTI, e embora o potencial de reativação de CMV em pacientes de UTI agora seja reconhecido, ainda há muita controvérsia sobre a sua patogenicidade. Permanece a dúvida se o CMV pode ser patogênico ou apenas um sinal associado refletindo a gravidade da doença subjacente. Não há comprovação que mostre se o CMV é um patógeno potencial da doença crítica ou apenas um espectador dela (PAPAZIAN et al., 2015). O estudo dos fatores associados à morbimortalidade associada à infecção ou reativação do CMV pode

proporcionar melhor compreensão da fisiopatologia das formas graves da doença e contribuir para a adoção de novas estratégias de prevenção e tratamento.

## **2. JUSTIFICATIVA**

## **2. JUSTIFICATIVA**

O conhecimento da prevalência e dos fatores relacionados à infecção ativa do CMV em crianças gravemente doentes e dos fatores de risco de óbito pode contribuir para a adoção de novas estratégias de triagem, tratamento e prevenção, visando à redução do tempo de internação e da morbimortalidade da doença.

### **3. HIPÓTESE**

### **3. HIPÓTESE**

A hipótese do estudo é que há infecção ativa do CMV em crianças gravemente doentes com ou sem imunossupressão internadas no Centro de Terapia Intensiva- Pediátrico (CTIP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e que é possível identificar fatores de risco associados à mortalidade.



## **4. OBJETIVOS**

#### **4. OBJETIVOS**

Descrever a prevalência, as características clínicas e o desfecho das crianças internadas no CTIP do HCFMRP-USP que apresentaram infecção ativa do CMV, comparar o grupo de sobreviventes com aqueles que evoluíram a óbito e investigar fatores de risco de mortalidade.

## **5. MÉTODOS**

## **5. MÉTODOS**

### **5.1 Tipo de estudo:**

Trata-se de estudo de coorte retrospectivo.

### **5.2 Critérios de Inclusão:**

Foram incluídos no estudo os pacientes de 0 a 18 anos, internados no CTI Pediátrico do HCFMRP-USP nas duas unidades (Campus e Unidade de Emergência) que evoluíram com infecção ativa ou doença por citomegalovírus confirmada laboratorialmente, com detecção do agente em material coletado de sangue ou aspirado traqueal no período de 01 de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2019.

### **5.3 Critérios de exclusão:**

Foram excluídos os casos suspeitos, mas sem confirmação do agente etiológico e casos com confirmação da infecção vigente anteriormente à internação na UTI.

### **5.4 Aspectos Éticos:**

O projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP e submetido à Plataforma Brasil, tendo sido aprovado em 16/04/2020 (Processo 3.975.780). Foi solicitada dispensa do termo de consentimento, pela natureza retrospectiva do estudo, sendo autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

### **5.5 Coleta de dados:**

Foi realizada a revisão dos prontuários médicos e o preenchimento da ficha de levantamento de dados demográficos (idade, sexo), clínicos (presença de cardiopatia, broncodisplasia pulmonar, prematuridade, imunodeficiência, comorbidades) e laboratoriais (carga viral e log viral, inicial e máximos, em sangue

e/ou aspirado traqueal). A gravidade da doença foi classificada pelo escore *Pediatric Risk of Mortality* (PRISM) entre 8 e 24h após internação na UTI (POLLACK et al., 1988). A disfunção orgânica foi avaliada pelo escore *Paediatric Logistic Organ Dysfunction* (PELOD) com 24 horas de internação (LETEURTRE et al., 2003). Foram incluídos também dados sobre o tratamento (uso de antiviral, antibioticoterapia e corticoterapia) e o desfecho (tempo de internação no CTIP, tempo de ventilação não invasiva e invasiva, tempo de internação hospitalar, alta ou óbito).

### **5.6 Análise dos dados:**

A análise estatística foi feita utilizando o programa SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC). As variáveis contínuas foram expressas em mediana e variação. As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e relativas. Os pacientes foram divididos em dois grupos, conforme o desfecho (sobreviventes ou óbitos). A comparação das variáveis contínuas entre os grupos foi feita utilizando-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney e a comparação das variáveis categóricas, pelo teste exato de Fisher. Para identificar fatores de risco de mortalidade, riscos relativos (RR) e intervalos de confiança de 95% (IC) foram obtidos após o ajuste dos modelos de regressão log-binomial. Inicialmente, modelos de regressão log-binomial simples foram ajustados, resultando em RRs brutos. Posteriormente, o ajuste de modelos de regressão log-binomial múltiplos resultaram em RRs ajustados, considerando o PELOD como covariável. Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foram construídas para avaliar a capacidade das cargas virais (iniciais e máximas) de prever o óbito. Curvas de Kaplan-Meier foram construídas para a análise da duração da ventilação mecânica e do tempo de internação na UTI e no hospital. O nível de significância considerado foi de 5%.

## **6. RESULTADOS**

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Características gerais

Durante o período de 11 anos abrangido pelo estudo, foram internadas 6359 crianças em ambas as unidades de terapia intensiva pediátricas do HCFMRP-USP. Foram incluídos no estudo 39 casos confirmados de CMV, o que corresponde a 0,6% das internações. Foram excluídos 208 pacientes por terem a suspeita clínica, porém com o resultado do PCR negativo ou por terem o resultado positivo com coleta prévia à internação no CTI Pediátrico. Ao considerar apenas os pacientes investigados para CMV, encontramos uma prevalência de 18,7% dos pacientes com infecção ativa. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (66,6%). A mediana de idade da população total foi de 13 meses, com variação entre 0 e 202 meses (0 a 16 anos). Dentre os pacientes, 37 (94,8%) receberam ventilação mecânica invasiva e 26 (66,6%) necessitaram de ventilação não invasiva; apenas 1 paciente não foi submetido à ventilação mecânica em nenhuma das formas. Além disso, todos os pacientes receberam antibioticoterapia. Dos pacientes avaliados, 34 (87,1%) fizeram uso de corticoterapia, em doses variadas: 18 pacientes receberam dexametasona na dose de 0,5 mg/kg/dose por 5 a 7 dias, indicada para redução de edema pós extubação; 9 pacientes receberam metilprednisolona 1 mg/kg/dose ou prednisolona 1mg/kg/dia para tratamento de broncoespasmo; 3 pacientes receberam metilprednisolona em dose de pulsoterapia e 4 pacientes receberam hidrocortisona pra tratamento de choque refratário (doses variadas entre 50mg/dose 6/6h ou 100mg/m<sup>2</sup>/dia).

Em relação ao tratamento antiviral, 29 pacientes (74,3%) receberam tratamento com ganciclovir, sendo que 25 (64,1%) receberam o tratamento antiviral por mais de dez dias. A dose utilizada foi de 5 mg/kg/dose 12/12h, exceto em pacientes que apresentaram insuficiência renal e necessitaram de correção pelo clearance de creatinina.

Com relação à detecção do DNA viral, 28 pacientes (71,7%) apresentaram detecção no sangue e 16 pacientes (41%) tiveram detecção no aspirado traqueal, sendo que 12 pacientes (30,7%) apresentaram detecção em ambos os sítios, concomitantemente. Em relação a outros locais de detecção, 2 pacientes (5%)

tiveram o CMV detectado em amostra de biópsia intestinal, 1 paciente (2,5%) teve o CMV detectado em abscesso cervical e 1 paciente (2,5%) teve o CMV detectado em biópsia de lesão em mucosa oral.

Ao avaliar os diagnósticos associados e a presença de imunossupressão, no grupo óbito 1 paciente estava em seguimento após transplante de medula óssea, 2 pacientes eram portadores de patologias oncológicas em tratamento quimioterápico, 4 pacientes eram cardiopatas, 1 paciente possuía hepatite autoimune, 1 paciente recebia tratamento para lúpus eritematoso sistêmico e 1 paciente possuía síndrome da imunodeficiência adquirida. No grupo sobrevivida 7 pacientes eram cardiopatas, 1 paciente estava em tratamento oncológico, 1 paciente havia sido submetido ao transplante de medula óssea, 2 pacientes possuíam síndrome de Wiskott-Aldrich, 2 pacientes estavam em investigação de lúpus eritematoso sistêmico, 1 paciente possuía diagnóstico de dermatomiosite juvenil e 1 paciente possuía diagnóstico de síndrome de DiGeorge.

Os dados demográficos e clínicos da população do estudo estão descritos na Tabela 1.

**Tabela 1:** Dados demográficos e clínicos da população do estudo

<b>Característica</b>	<b>Mediana (variação) ou n (%)</b>
Idade (meses)	13 (0-202)
Tempo até diagnóstico de CMV após internação na UTI (dias)	12 (1-138)
Sexo masculino	26 (66,6)
Cardiopatas congênicas	16 (41)
Prematuridade	2 (5,1)
Imunodeficiência	17 (43,5)
Uso de corticoterapia	34 (87,1)
Uso de antibioticoterapia	39 (100)
Carga viral inicial sangue (n° cópias)	7478 (340-116600)
Carga viral máxima sangue (n° cópias)	8641 (385-116600)
Log inicial no sangue	3,87 (2,53-5,06)
Log máximo no sangue	3,93 (2,58-5,06)
Carga viral inicial AT (n° cópias)	7259 (373-111015655)
Carga viral máxima AT (n° de cópias)	7259 (373-111015655)
Log inicial AT	3,845 (2,57-7,04)



Log máximo AT	3,845 (2,57-7,04)
Necessidade de VNI	26 (66,6)
Tempo de VNI (dias)	3 (0-142)
Necessidade de ventilação invasiva	37 (94,8)
Tempo de ventilação invasiva (dias)	18 (0-405)
Tempo de tratamento (dias)	14 (0-427)
Tempo de internação na UTI (dias)	25 (2-348)
Tempo de internação hospitalar (dias)	65 (10-411)

Legenda: CMV, citomegalovírus; UTI, unidade de terapia intensiva; AT, aspirado traqueal; VNI, ventilação não invasiva.

## 6.2 Comparação entre os grupos:

Os pacientes foram divididos em dois grupos: óbito e sobrevida. O grupo óbito foi constituído por 12 pacientes (30,7% da amostra) e o grupo sobrevida, por 27 pacientes (69,3%). A Tabela 2 mostra a comparação entre os grupos. A maioria dos pacientes que sobreviveram (85%) tinha idade menor que 36 meses, enquanto que mais da metade dos que morreram (58,3%) tinham mais do que 36 meses. Não houve diferença entre os grupos em relação ao sexo ou à presença de broncodisplasia, prematuridade, imunodeficiência e cardiopatia cianosante ou não cianosante. Todos os pacientes do grupo sobrevida receberam tratamento com ganciclovir por mais de 10 dias, enquanto no grupo óbito 72,7% dos pacientes foram tratados por mais de 10 dias. A maioria dos pacientes usou corticoterapia, em ambos os grupos. Os pacientes que morreram tiveram maiores pontuações do escore de disfunção orgânica PELOD do que os que sobreviveram. Não houve diferenças significativas nas cargas virais entre os grupos.

**Tabela 2:** Comparação entre os grupos sobrevida e óbito

Característica	Sobrevida (n=27)	Óbito (n=12)	P
Idade (meses)	6 (0-202)	62 (1-200)	0,0983
Idade menor que 36 meses	23 (85)	5 (41,7)	0,02
Tempo até diagnóstico de CMV após internação na UTI (dias)	11 (1-138)	17 (3-71)	0,3384
Sexo masculino	16 (59,2)	10 (83,3)	0,2694
Cardiopatias congênitas	10 (37)	6 (50)	0,4980
Prematuridade	2 (7,4)	0 (0)	1

Imunodeficiência	13 (48,1)	4 (33,3)	0,4940
Broncodisplasia	2 (7,4)	0 (0)	1
Uso de corticoterapia	24 (88,8)	10 (83,3)	0,6342
Uso de antibioticoterapia	27 (100)	12 (100)	1
CV inicial sangue (n° cópias)	8041 (932,8-116600)	2506 (340-27940)	0,1232
CV máxima sangue (n° cópias)	9870 (385-116600)	1413 (452-29700)	0,3419
Log inicial sangue	3,9 (2,97-5,06)	3,35 (2,53-4,46)	0,1286
Log máximo sangue	3,99 (2,58-5,06)	3,35 (2,65-4,47)	0,3217
CV inicial AT (n° cópias)	9000 (628,5-11015655)	660 (373-216796)	0,2212
CV máxima AT (n° cópias)	9000 (628,5-11015655)	660 (373-216796)	0,1804
Log inicial AT	3,95 (2,79-7,04)	2,82 (2,57-5,33)	0,3773
Log máximo AT	3,95 (2,79-7,04)	2,82 (2,57-5,33)	0,2674
CV máxima total	15076 (572-11015655)	1413 (452-216796)	0,0826
Tempo de VNI (dias)	8 (0-142)	7,5 (0-9)	0,0925
Tempo de VMI (dias)	18 (0-338)	15,5 (1-92)	0,9820
Realização de tratamento antiviral	18 (66,7)	11 (91,6)	0,1312
Tratamento antiviral por >10 dias	18 (100)	8 (72,7)	<b>0,0452</b>
Tempo de tratamento total com antiviral (dias)	21 (0-427)	12,5 (0-43)	0,3184
Tempo de internação na UTI (dias)	25 (2-348)	24 (12-143)	0,7582
Tempo de internação hospitalar (dias)	67 (10-411)	56,5 (19-146)	0,7019
PRISM	7 (0-23)	11 (6-19)	0,1298
PELOD	5 (0-10)	7 (3-12)	<b>0,0469</b>

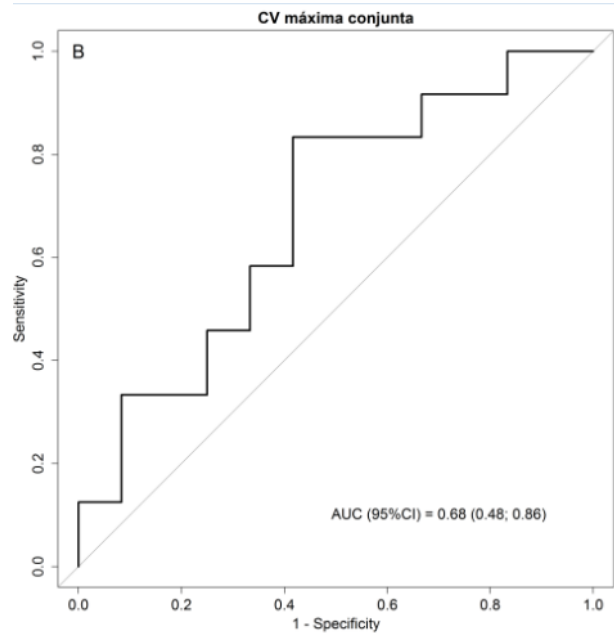
Legenda: Os dados estão expressos em mediana (variação) ou n (%). CMV, citomegalovírus; UTI, unidade de terapia intensiva; CV, carga viral; AT, aspirado traqueal; VNI, ventilação não invasiva; VMI, ventilação mecânica invasiva; PRISM, Pediatric Risk of Mortality; PELOD, Paediatric Logistic Organ Dysfunction.

Abaixo, mostramos as Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) das cargas virais para predição de óbito.

A curva ROC da carga viral máxima total (sangue ou aspirado traqueal) para a predição de óbito é mostrada na Figura 1. O ponto de corte de 8041 cópias na

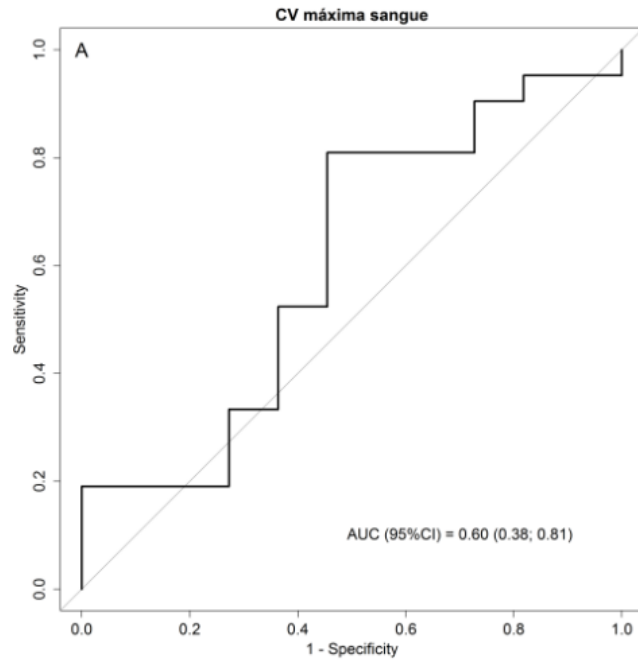
carga viral máxima teve sensibilidade de 66,7% e especificidade de 58% para a predição de óbito (área sob a curva de 0,68; IC95% 0,48-0,96).

Figura 1: Curva ROC da carga viral máxima total para predição de óbito



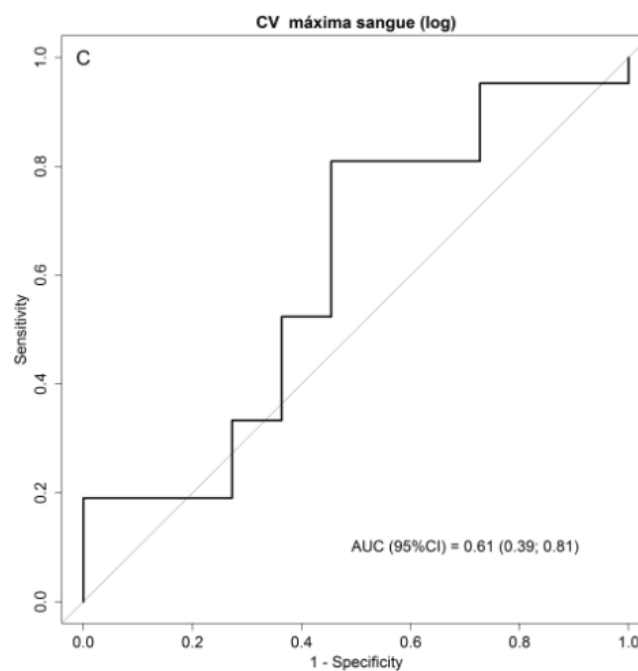
Quando avaliamos apenas a carga viral no sangue (Figura 2), o ponto de corte de 1900 cópias na carga viral máxima teve sensibilidade de 81% e especificidade de 55% para a predição de óbito (área sob a curva de 0,6; IC95% 0,38-0,81).

Figura 2: Curva ROC da carga viral máxima do sangue para predição de óbito



Já em relação ao log viral máximo no sangue (Figura 3), o ponto de corte de 3,28 teve sensibilidade de 81% e especificidade de 54,5% para a predição de óbito (área sob a curva de 0,61; IC95% 0,39-0,81).

Figura 3: Curva ROC do log viral máximo do sangue para predição de óbito



.As análises pelas Curvas de Kaplan-Meier são mostradas abaixo (Figuras 4 a 7). Não houve diferença significativa entre os grupos nos tempos de ventilação mecânica invasiva e não invasiva, tempo de internação hospitalar e tempo de internação na UTI.

Figura 4: Tempo de ventilação não invasiva nos grupos óbito e sobrevida

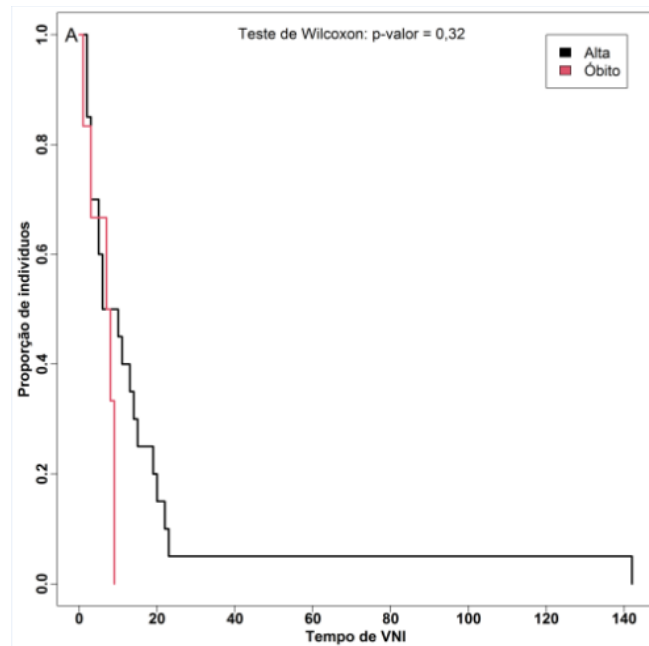


Figura 5: Tempo de ventilação mecânica invasiva nos grupos óbito e sobrevida

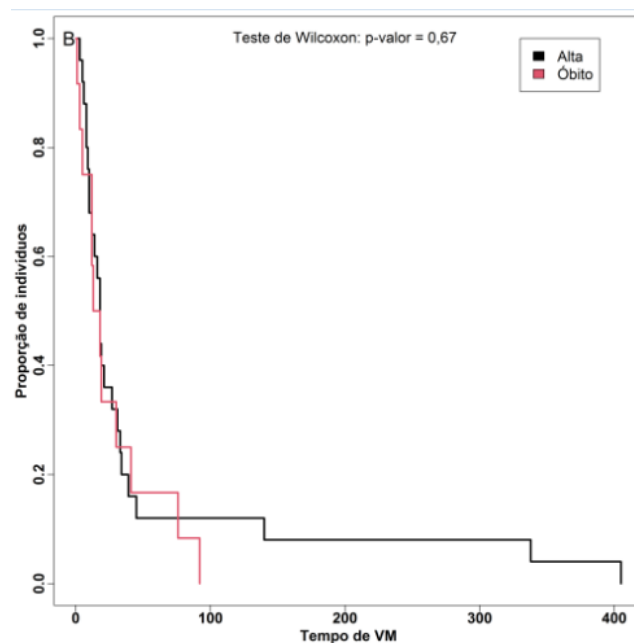


Figura 6: Tempo de internação nos grupos óbito e sobrevida

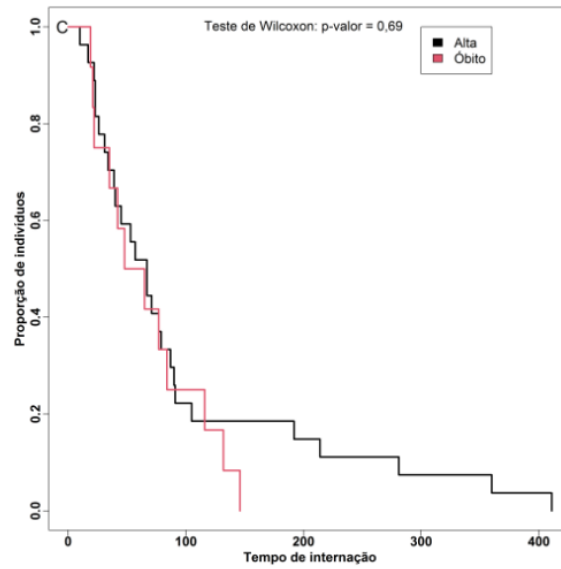
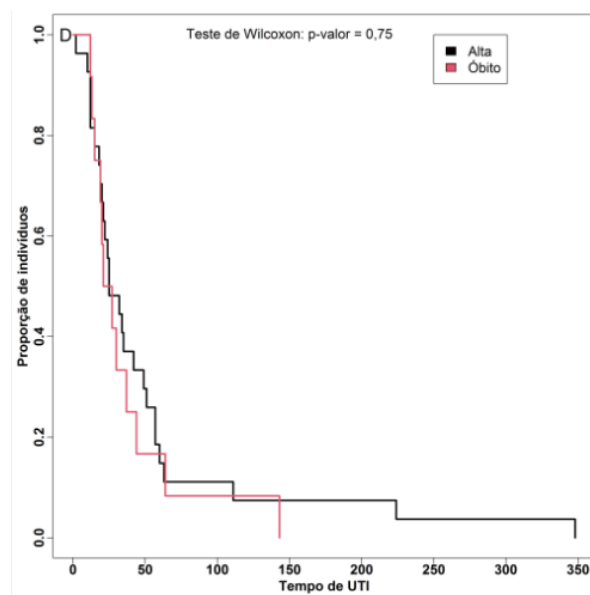


Figura 7: Tempo de internação na unidade de terapia intensiva nos grupos óbito e sobrevida



Os resultados das análises de regressão múltipla log-binomial mostraram que a idade maior que 36 meses foi fator de risco independente para o óbito (Tabela 3).

**Tabela 3:** Fatores de risco de óbito

<b>Fator de risco</b>	<b>RR (IC 95%)</b>	<b>RR<sub>AJ</sub> (IC 95%)</b>
Idade maior que 36 meses	3,56 (1,46; 8,86)	<b>3,53 (1,12; 11,13)</b>
LOG máximo sangue maior que 3,28	2,29 (0,89; 5,84)	2,33 (0,71; 7,66)
CV máxima maior 3410	2,80 (1,12; 6,99)	2,67 (0,84; 8,43)
LOG máximo AT maior que 2,83	3,30 (0,78; 13,98)	4,82 (0,75; 30,99)
PELOD maior que 6	3,57 (1,31; 9,77)	-

Legenda: RR, risco relativo; RR<sub>AJ</sub>, risco relativo ajustado pelo PELOD; IC, intervalo de confiança. CV, carga viral. AT, aspirado traqueal; PELOD, Paediatric Logistic Organ Dysfunction.

## **7. DISCUSSÃO**



## 7. DISCUSSÃO

Neste estudo, relatamos as características clínico-laboratoriais de 39 crianças com infecção ativa pelo citomegalovírus internadas em unidade de terapia intensiva em um hospital terciário. Os pacientes foram divididos em 2 grupos, óbito e sobrevivida, a fim de avaliar possíveis fatores de risco relacionados ao desfecho e características clínicas de cada grupo. Fatores como sexo, prematuridade, presença de cardiopatia, presença de imunodeficiência prévia e broncodisplasia não se mostraram diferentes em ambos os grupos. O tratamento antiviral por mais de 10 dias mostrou diferença estatística significativa, sendo maior no grupo sobrevivida. A pontuação no PELOD após 24h de internação também se mostrou estatisticamente diferente entre os grupos, sendo maior no grupo óbito. Dentre os fatores de risco avaliados, a idade maior que 36 meses foi fator de risco independente para óbito nos pacientes infectados pelo CMV. As cargas virais tiveram baixa sensibilidade e especificidade para a predição de óbito.

A literatura recente apoia possível patogenicidade do CMV em pacientes gravemente enfermos, embora os médicos raramente levantem a possibilidade desse diagnóstico em imunocompetentes febris internados na UTI. Em nossa população, de 6359 crianças internadas em ambas as unidades de terapia intensiva pediátricas do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto apenas 39 foram casos confirmados de CMV que obedeciam aos critérios de inclusão e exclusão descritos na metodologia (0,6%). É importante ressaltar que atualmente não há um protocolo que guie a investigação da infecção ativa do CMV no serviço, de forma que esta não é realizada de rotina. Ela é realizada de acordo com características clínicas, como febre de origem indeterminada, gravidade do paciente, refratariedade à antibioticoterapia, presença de plaquetopenia inexplicável e culturas para bactérias e fungos negativas. Também vale ressaltar que até o momento não existe um protocolo que estabeleça a indicação de tratamento, a dose do antiviral a ser usada e o tempo de tratamento no CTI Pediátrico do HCFMRP-USP, sendo este estabelecido após discussão de acordo com a evolução de cada caso. No entanto, recomenda-se que a infecção ativa do CMV deveria ser incluída no diagnóstico diferencial de pacientes críticos com febre inexplicável, principalmente se houver citopenia e /ou alteração de enzimas hepáticas. (WIENER-WELL et al., 2006).

Em nosso trabalho, os pacientes tiveram a mediana de 12 dias entre a internação e a coleta do exame diagnóstico, com variação de 1 a 138 dias. De acordo com a literatura, a reativação normalmente ocorre de 7 a 28 dias após o início da doença crítica, provavelmente explicando por que os estudos que utilizam monitoramento muito precoce mostraram uma taxa de reativação mais baixa. (MANSFIELD et al., 2015). Sugere-se que um estudo prospectivo utilize este conhecimento para definir em sua metodologia o tempo de coleta dos pacientes internados para investigação da infecção pelo CMV.

Quando avaliada a ventilação mecânica invasiva e não invasiva, é notável a alta incidência de ventilação mecânica em ambos os grupos do nosso trabalho (sobreviventes e óbito), tendo em vista que, dentre os paciente avaliados, trinta e sete (94,8%) pacientes receberam ventilação mecânica invasiva e vinte e seis (66,6%) necessitaram de ventilação não invasiva, sendo que apenas um paciente não foi submetido à ventilação mecânica em nenhuma das formas. Há vários estudos que tentam relacionar a infecção ativa pelo CMV ao aumento da duração da ventilação mecânica, principalmente porque os pulmões são o principal local do vírus latente (TOORKEY E CARRIGAN, 1989), e um local consistente de reativação (COOK et al. al. 2003; JABER et al., 2005; LIMAYE et al., 2008). Alguns estudos epidemiológicos evidenciaram associação entre a ocorrência da reativação do CMV e o maior tempo de ventilação mecânica. Conforme referido acima, um estudo de coorte com 40 pacientes positivos pareados com 40 controles mostrou que pacientes com CMV tiveram uma duração significativamente maior de ventilação mecânica e maior permanência na UTI. Houve, também, uma maior taxa de mortalidade por infecções nosocomiais no grupo CMV (JABER et al, 2005) .

Embora observado em estudos epidemiológicos, não há comprovação definitivo de piores desfechos em pacientes ventilados mecanicamente infectados pelo CMV. Estudos prospectivos randomizados são necessários para elucidar ainda mais esse ponto. (PAPAZIAN et al., 2015).

Quando se avalia o tempo de tratamento, evidenciamos em nosso trabalho diferença significativa entre os grupos óbito e sobrevida em relação ao tratamento com ganciclovir quando usado por mais de 10 dias. Dos pacientes tratados, o grupo sobrevida realizou o tratamento por mais de 10 dias em 100% de sua amostra, enquanto o grupo óbito realizou tratamento por mais de 10 dias em 72% de sua

amostra ( $p=0,0452$ ). Em relação à presença ou não de tratamento, não houve diferença entre os grupos. O grupo sobrevivida realizou tratamento (independente do tempo) em 66,7% de sua amostra, enquanto o grupo óbito realizou o tratamento em 91,6% de sua amostra ( $p=0,1312$ ). É importante salientar que o menor tempo de tratamento no grupo óbito pode estar relacionado à ocorrência de morte antes do final do tratamento antiviral.

A escolha do medicamento antiviral e estratégia para empregar drogas antivirais requer consideração cuidadosa. Entre as opções disponíveis atualmente, o ganciclovir tem sido a medicação de escolha, em virtude de sua potente atividade contra o CMV, disponibilidade de formulações intravenosas e orais (via valganciclovir) e melhor eficácia (LIMAYE et al., 2010). Dados em animais sugerem que a estratégia de prevenção mais eficaz de reativação seria a profilaxia precoce, mas essa abordagem trataria cerca de 2/3 dos pacientes gravemente enfermos sem reativação recebendo medicamentos potencialmente tóxicos (MANSFIELD et al., 2015). Além disso, alguns trabalhos sugerem que o tratamento deve ser iniciado em pacientes “em risco” assim que esse risco é identificado, uma vez que aguardar até que o teste CMV seja positivo poderia impedir os benefícios da terapia antiviral precoce (FORSTER et al., 2010). Um ensaio clínico foi realizado com camundongos com infecção latente por CMV murino que receberam um gatilho de reativação séptica e foram randomizados para receber um dos quatro regimes de ganciclovir ou solução salina (controle). Os pulmões foram avaliados quanto à reativação e fibrose após cada regime. Todos os regimes de ganciclovir reduziram a reativação transcricional mensurável do CMV. O uso de doses maiores por 21 dias foi o regime mais eficaz. Doses mais baixas do ganciclovir (5 mg/kg/dia) ou atraso na terapia foram associados à reativação significativa. Doses mais altas de ganciclovir administradas precocemente foram associadas à incidência mais baixa de fibrose pulmonar enquanto o atraso da terapia em uma semana foi associado a pior fibrose pulmonar. Estes resultados sugerem que os ensaios de tratamento antiviral em humanos deveriam usar doses mais altas (em torno de 10 mg/kg/dia) de ganciclovir administrados precocemente em pacientes de risco para minimizar eventos de reativação e lesão pulmonar (FORSTER et al., 2010).

Ao avaliar ambos os grupos em relação à presença de cardiopatia, em nosso estudo não houve diferença entre os grupos óbito e sobrevivida em relação à

presença de cardiopatia cianogênica e não cianogênica. Também não houve diferença quando agrupadas as cardiopatias cianogênicas e não cianogênicas juntas. Há poucos trabalhos que descrevem a ocorrência e características do citomegalovírus especificamente em crianças cardiopatas. Em um deles, um grupo de 124 crianças submetidas a cirurgia cardíaca foi seguido prospectivamente, a fim de estimar o risco de infecção por CMV relacionado à quantidade de sangue recebida via transfusão. Os resultados foram consistentes com a transmissão pelo sangue, embora a associação com a quantidade transfundida não possa ter sido estatisticamente estabelecida. Porém, não houve nenhuma morbidade clinicamente importante atribuível à infecção por CMV no grupo de estudo (ARMSTRONG et al., 1976). Por outro lado, há um relato de lactente com insuficiência respiratória persistente inexplicável após reparo parcial do defeito do septo atrioventricular, tendo cursado com quadro clínico muito mais grave do que o esperado durante o pós operatório. Foi realizada extensa avaliação incluindo a pesquisa de CMV no lavado broncoalveolar, que levou posteriormente ao diagnóstico de CMV disseminado (SOLOMON et al., 2012).

O tempo de internação é um dos principais questionamentos em relação à infecção pelo CMV. Em nosso trabalho, como todos os pacientes eram positivos para o citomegalovírus, não foi possível buscar relação entre a reativação e o tempo de internação. Entretanto, ao avaliar os grupos infectados e divididos em sobrevida e óbito, não houve diferença entre os grupos em relação a este tempo. A mediana do tempo de internação hospitalar no grupo sobrevida foi de 67 dias e no grupo óbito foi de 56,5 dias ( $p=0,7029$ ). Já a mediana do tempo de internação em UTI no grupo sobrevida foi de 25 dias, enquanto no grupo óbito foi de 24 dias ( $0,7582$ ). Ressalta-se que a média do tempo de permanência no CTIP do HCFMRP-USP tem oscilado entre 6 e 8 dias nos últimos anos, sendo, portanto, 3 a 4 vezes menor do que o tempo de permanência observado em pacientes com infecção pelo CMV neste estudo.

Em alguns trabalhos, a ocorrência de infecção ativa por CMV foi associada a hospitalização prolongada, maior duração da ventilação mecânica e taxas mais altas de infecções nosocomiais e mortalidade (PAPAZIAN et al., 1996; CHICHE et al., 2009; KALIL e FLORESCU, 2009).

Em nosso estudo, dentre todos os casos identificados como positivos para CMV, houve óbito de 12 pacientes, o que representou 30,7% da amostra. Esta mortalidade é aproximadamente 3,5 vezes maior do que a mortalidade geral do CTIP do HCFMRP-USP, cuja média no período do estudo foi de aproximadamente 9%. Há evidências que pacientes que sofrem reativação do CMV durante sua doença crítica têm uma mortalidade associada de aproximadamente o dobro daqueles sem reativação. Dados clínicos recentes sugeriram que não é apenas a infecção pelo CMV, mas a magnitude da resposta imune a ela que influencia a mortalidade relacionada ao CMV (MANSFIELD et al., 2015). Alguns estudos epidemiológicos e meta-análises analisaram os efeitos do CMV na mortalidade. Três meta-análises sugeriram que existe uma forte relação entre a presença de uma infecção ativa por CMV e mortalidade, com uma razão de chances de aproximadamente 2 (COISEL et al., 2012; KALIL e FLORESCU, 2009 e 2011). Em um estudo de coorte, no qual os pacientes foram pareados por idade, sexo e pontuação no SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) os autores relataram que a mortalidade na UTI foi evidentemente mais alta em pacientes que apresentaram CMV positivo, em comparação com os controles (JABER et al., 2005). Outros dois grandes estudos epidemiológicos apoiam que indivíduos soropositivos para CMV apresentam maior risco de morte. O primeiro avaliou 635 mulheres (70 a 79 anos) e constatou que após o ajuste para potenciais fatores de confusão, mulheres no quartil mais alto dos níveis de anticorpos contra CMV apresentaram uma mortalidade significativamente maior em comparação com aqueles que tiveram sorologia negativa para CMV (WANG et al., 2010). O segundo estudo avaliou 14.153 indivíduos e ajustou a análise de mortalidade por idade, sexo, etnia, país de origem, nível de escolaridade, índice de massa corporal, tabagismo, diabetes, uso de anti-inflamatório não esteroide e uso de drogas. Foi visto que indivíduos com CMV positivo tiveram maior mortalidade por todas as causas (KALIL, 2012).

Considerando que o impacto da reativação do citomegalovírus durante a doença crítica ainda permanece incerto, estudos que investigam a profilaxia em pacientes soropositivos para CMV têm sido propostos. Um estudo investigou a associação entre CMV e o desfecho em uma grande população de pacientes críticos não imunocomprometidos. Foi um estudo prospectivo, em que o ponto final primário foi a mortalidade em unidades de terapia intensiva. Os pontos finais secundários

foram a mortalidade hospitalar, tempo para alta da UTI, tempo para a alta hospitalar, tempo para o desmame da ventilação mecânica e necessidade de terapia renal substitutiva. Foram analisados 1.504 pacientes não imunocomprometidos gravemente enfermos internados por mais de 3 dias em uma unidade de terapia intensiva. Pacientes com malignidade hematológica, transplante, terapia imunossupressora ou ordem de não reanimação foram excluídos. Dos pacientes estudados, 64% eram soropositivos para CMV. A Análise não revelou risco associado para unidade de terapia intensiva, mortalidade hospitalar ou por tempo até a alta. O tempo de ventilação mecânica e a necessidade de terapia renal substitutiva também foram semelhantes dentre os grupos soropositivos e soronegativos. Não foi encontrada associação entre o CMV e os principais desfechos clínicos estudados. Com base nesses resultados, o desenho de um estudo de intervenção para avaliar o impacto da profilaxia do citomegalovírus em todos os pacientes críticos soropositivos ficou questionado (DE VLIEGER et al., 2012).

Um grande potencial estudo de coorte sobre a população de pacientes identificados é necessário para definir quem está em maior risco de desenvolver infecção ativa por citomegalovírus e determinar sua efeitos na mortalidade. (KALIL et al., 2009). Enfatiza-se que estudos observacionais não podem estabelecer conclusivamente a causalidade e que os dados também são consistentes com a possibilidade de a reativação do CMV ser um marcador (em vez de determinante) de resultados clínicos adversos. O único meio definitivo de diferenciar entre um papel do CMV como causa versus marcador de efeitos adversos seria por meio de um estudo randomizado controlado de tratamento do CMV (LIMAYE et al., 2010).

O presente estudo apresenta, como limitação, um número pequeno de participantes para a análise e sua distribuição desigual, especialmente no período de 2009-2015, período em que foram incluídos apenas 4 pacientes no estudo, uma vez que o conhecimento sobre o CMV foi ampliado nos últimos anos e ele passou a ser considerado como possível patógeno da doença crítica mais recentemente. Além disso, a qualidade do preenchimento do prontuário não é uniforme, de modo que foi necessário realizar o cálculo dos escores de risco para o estudo, já que a maior parte dos prontuários não dispunham de PRISM e PELOD calculados. O cálculo atual leva em conta os dados disponíveis, tendo dados relevantes para o cálculo

muitas vezes não registrados. O cálculo esteve limitado às informações contidas no sistema e prontuário. Outra limitação foi a impossibilidade de diferenciar a infecção primária da reativação do CMV, uma vez que os pacientes estudados na maior parte dos casos não possuíam sorologia prévia. Soma-se a isso o fato de que o resultado em relação ao tratamento pode ter ficado comprometido pela perda de participantes (haja vista pacientes que foram a óbito antes de 10 dias de tratamento).

## **8. CONCLUSÕES**



## **8. CONCLUSÕES**

A prevalência de infecção/ reativação do CMV em pacientes internados no CTIP do HCFMRP-USP de 2009 a 2019 foi de 0,6%. Nos pacientes com infecção ativa pelo CMV, o tempo de internação no CTIP foi 3 a 4 vezes maior e a mortalidade, aproximadamente 3,5 vezes maior do que a média geral do serviço no período do estudo. Os pacientes com infecção ativa pelo CMV que morreram tiveram maiores escores de disfunção orgânica que aqueles que sobreviveram. Idade maior que 36 meses foi fator de risco independente de mortalidade. As cargas virais tiveram baixa sensibilidade e especificidade para predição de óbito.

## REFERÊNCIAS

- ALYAZIDI, R.; MURTHY, S.; SLYKER, J.A.; GANTT, S. 2018. The Potential Harm of Cytomegalovirus Infection in Immunocompetent Critically Ill Children. **Frontiers Ped.**, 6: 96. 2018
- ARMSTRONG J.A.; TARR, L.A.; YOUNGBLOOD, J.N.; DOWLING, A. R.; SASLOW, J. P. L.; HO, M. Cytomegalovirus Infection in Children Undergoing Open-Heart Surgery. **Yale J Biol Med.** 49(1):83-91. 1976.
- BARRY, S.M.; JOHNSON, M.A.; JANOSSY, G. Cytopathology or immunopathology? The puzzle of cytomegalovirus pneumonitis revisited. **Bone Marrow Transplant**, 26:591–597. 2000.
- CHICHE, L.; FOREI, J.M.; ROCH, A.; GUERVILLY, C.; PAULY, V.; ALLARDET-SERVENT, A.; GAINNIER, M.; ZANDOTTI, C.; PAPAZIAN, L. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. **Crit Care Med**;37(6):1850-7. 2009
- CHICHE, L.; FOREL, J.M.; THOMAS, G.; FARNARIER, C.; COGNET, C.; GUERVILLY, C.; ZANDOTTI, C.; VÉLY, F.; ROCH, A.; VIVIER, E.; PAPAZIAN, L. Interferon- $\gamma$  production by natural killer cells and cytomegalovirus in critically ill patients. **Crit Care Med**, Vol. 40, No. 12. 2012.
- CHILET, M.; AGUILAR, G.; BENET, I.; BELDA, J.; TORMO, N.; CARBONELL, J.A.; CLARI, M.A.; COSTA, E., NAVARRO, D. Virological and Immunological features of active cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in a surgical and trauma intensive care unit. **J. Med. Virol.**, 82: 1384-1391. 2010
- COOK, C.H.; MARTIN, L.C.; YENCHAR, J.K.; LAHM, M.C.; MCGUINNESS, B.; DAVIES, E.A.; FERGUSON, R.M.; FERGUSON, R.M. Occult herpes family viral infections are endemic in critically ill surgical patients. **Crit. Care Med.** 31: 1923–1929. 2003.
- COOK, C.H.; TRGOVCICH, J. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent hosts: a decade of progress and remaining challenges. **Antiviral Res.** 90: 151-159. 2011.
- DE VLIÉGER, G.; MEERSSEMAN, W.; LAGROU, K.; WOUTERS, P.; WILMER, A.; PEETERMANS, W.E.; VAN DEN BERGHE, G.; VAN WIJNGAERDEN, E. Cytomegalovirus serostatus and outcome in nonimmunocompromised critically ill patients. **Crit Care Med** Vol. 40, No. 1. 2012.
- FORSTER, M.R.; TRGOVCICH, J.; ZIMMERMAN, P., CHANGA, A.; MILLER, C.; KLENERMAN, P.; COOK, C.H. Antiviral prevention of sepsis induced cytomegalovirus reactivation in immunocompetent mice. **Antiviral Research** 85 (2010) 496–503. 2010.
- FRANCO, R.F.; MONTENEGRO, R.M.; MACHADO, A.B.; PARIS, F.; MENEZES, D. S.; Manfro, R.C. Avaliação de métodos diagnósticos para infecção ativa por citomegalovírus em receptores de transplante renal. **J Bras Nefrol.** 39: 46-54. 2016.

HEININGER, A.; HAEBERLE, H.; FISCHER, I.; BECK, R.; RIESSEN, R.; ROHDE, F.; MEISNER, C.; JAHN, G.; KOENIGSRAINER, A.; UNERTL, K.; HAMPRECHT, K. Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis . Heininger et al. **Critical Care**, 15:R77. 2011.

JABER, S. ; CHANQUES, G. ; BORRY, J. ; SOUCHE, B. ; VERDIER, R. ; PERRIGAUT, P.F. ; ELEDJAM, J.J. Cytomegalovirus Infection in Critically Ill Patients. **Chest Journal**; 127(1):233-41. doi: 10.1378/chest.127.1.233. 2005.

KALIL, A.C. Cytomegalovirus and mortality in critical care patients: Another piece of the puzzle. **Crit Care Med** 2012 Vol. 40, No.1. 2012

KALIL, A.C.; FLORESCU, D.F.; Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infections in non-immunosuppressed ICU patients. **Crit. Care Med.** 37: 2350-2358. 2009.

KALIL, A.C.; FLORESCU, D.F. Is cytomegalovirus reactivation increasing the mortality of patients with severe sepsis? **Crit Care**, 15:138. 2011.

LETEURTRE, S.; MARTINOT, A.; DUHAMEL, A.; PROULX, F.; GRANDBASTIEN; B.; COTTING; J.; Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. **Lancet** 362:192-7. 2003.

LIMAYE, A.P.; BOECKH, M. CMV in critically ill patients: pathogen or bystander? **Rev. Med. Virol.** 2010; 20: 372–379. 2010.

LIMAYE, J.P.; KIRBY, K.A.; RUBENFELD, G.D.; LEISENRING, W.M.; BULGER, E.M.; NEFF, M.J.; GIBRAN, N.S.; HUANG, M.L.; HAYES, T.K.S.; COREY, L.; BOECKH, M. Cytomegalovirus Reactivation in Critically Ill Immunocompetent Patients. **JAMA**, Vol 300, No. 4. 413-422. 2008

LJUNGMAN, P.; BOECKH, M.; HIRSCH, H.H.; JOSEPHSON, F.; LUNDGREN, J.; NICHOLS, G.; PIKIS, A.; RAZONABLE, R.R.; MILLER, V.; GRIFFITHS, P.D. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. **Clin Infect Dis.** Jan;64(1):87-91. 2017.

MANSFIELD, S., GRIEßL, M., GUTKNECHT, M., COOK, C.H. Sepsis and cytomegalovirus: foes or conspirators?. **Med Microbiol Immunol.** 204(3): 431–437. 2015.

MINISTÉRIO DA SAUDE. **Gestão de Alto Risco. Manual Técnico.** 2010. 135-138.

ONG, D.S.Y.; KLOWENBERG, P.M.K.; LUNEL, F.M.V.; SPITONI, C.; FRENCKEN, J.F.; DEKKER, H.A.T.; SCHWLTZ, M.J.; BONTEN, M.J.M.; CREMER, O.L. Cytomegalovirus seroprevalence as a risk factor for poor outcome in acute respiratory distress syndrome. **Crit Care Med.** 2015 Feb;43(2):394-400. 2015.

PAPAZIAN, L.; FRAISSE, A.; GARBE, L.; ZANDOTTI, C.; THOMAS, P.; SAUX, P.; PIERRIN, G.; GOUIN, F. Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator associated pneumonia. **Anesthesiology** 84:280–287. 1996.

PAPAZIAN, L.; HRAIECH, S.; LEHINGUE, S.; ROCH, A.; CHICHE, L.; WIRAMUS, S.; FOREL, J.M. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients. **Intensive Care Med** ;42(1):28-37. 2015.

PAPAZIAN, L.; THOMAS, P.; BREGEON, F.; GARBE, L.; ZANDOTTI, C.; SAUX, P.; GAILLAT, F.; DRANCOURT, M.; AUFRAY, J.P.; GOUIN, F. Open-lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome. **Anesthesiology** 88:935–944. 1998.

POLLACK, M.M.; RUTTIMANN, U.E.; GETSON, P.R.; Pediatric risk of mortality (PRISM) score. **Crit Care Med**, 16:1110-16. 1988.

RAZONABLE, R.R.; HUMAR, A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation.. **Am J Transplant.** 13 Suppl 4:93. 2013.

SECKERT, C.K.; GRIESSL, M.; BUTTNER, J.K.; FRITAG, K.; LEMMERMANN, N.; HUMMEL, M.; LIU, X.F.; ABECASSIS, M.; ANGULO, A.; MESSERLE, M.; COOK, C.H.; REDDEHASE, M. Immune surveillance of cytomegalovirus latency and reactivation in murine models: link to memory inflation. **Caister Academic Press**, pp. 374–416. 2013.

SOLOMON, R.; MASTROPIETRO, C.W.; SOLOMON, R. Prolonged Recovery from Pediatric Cardiac Surgery Due to Disseminated Cytomegalovirus Infection. **Congenit Heart Dis.** May-Jun 2013;8(3):E73-6. 2012.

TOORKEY, C.B.; CARRIGAN, D.R.. Immunohistochemical detection of an immediate early antigen of human cytomegalovirus in normal tissues. **J Infect Dis.** 160(5):741-51.. 1989

WANG, G.C.; KAO, W.H.L.; MURAKAMI, P.; XUE, Q.I.; CHIOU, R.B.; DETRICK, B.; MCDYER, J.B.; SEMBA, R.D.; CASOLARO, V.; WALSTON, J.D.; FRIED, L.P. Cytomegalovirus Infection and the Risk of Mortality and Frailty in Older Women: A Prospective Observational Cohort Study. **Am J Epidemiol**;171:1144–1152. 2010.

WHITLEY, R.J.; BRASFIELD, D.; REYNOLDS, D.W.; STAGNO, S.; TILLER, R.E.; ALFORD, C.A. Protracted pneumonitis in young infants associated with perinatally acquired cytomegaloviral infection. **The Journal of Pediatrics.** Vol 89, No. 1, pp. 16-22. 1976.

WIENER-WELL, Y., YINNON, A.M., SINGER, P., HERSCH, M. Reactivation of Cytomegalovirus in Critically Sick Patients. **Isr Med Assoc J.** Aug;8(8):583-4. 2006.

