



ASSOCIAÇÃO EDUCATIVA EVANGÉLICA
- 1947 -

Centro Universitário de Anápolis

UniEVANGÉLICA

CURSO DE MEDICINA

**SOROPREVALÊNCIA DE CITOMEGALOVÍRUS NO TRANSPLANTE RENAL EM
UMA UNIDADE HOSPITALAR NO MUNICÍPIO DE GOIÂNIA - GO**

Andreza Araújo Costa Rios

Douglas Garcia da Silva

Fernanda Bessa de Araújo

Louise Moreira Cardoso

Sávio Leles Feitosa

ANÁPOLIS – GO

2017

Andreza Araújo Costa Rios

Douglas Garcia da Silva

Fernanda Bessa de Araújo

Louise Moreira Cardoso

Sávio Leles Feitosa

**SOROPREVALÊNCIA DE CITOMEGALOVÍRUS NO TRANSPLANTE RENAL EM
UMA UNIDADE HOSPITALAR NO MUNICÍPIO DE GOIÂNIA - GO**

Trabalho de Curso apresentado como parte de exigência para a graduação no Curso de Medicina do Centro Universitário de Anápolis- UniEVANGÉLICA.

Orientador (a): Professora Ms. Ângela Alves Viegas

ANÁPOLIS – GO

2017

RESUMO

A infecção por citomegalovírus (CMV) é uma importante causa de morbidade e mortalidade em indivíduos com a função imunológica subdesenvolvida ou imunocomprometida. Sendo que, a doença causada por CMV é o tipo mais frequente de infecção nos receptores de transplantes renais. Este trabalho visa averiguar as características da soroprevalência de CMV no transplante renal em uma unidade hospitalar do município de Goiânia-GO, nos anos de 2010 a 2015. Para isso, realizou-se um estudo retrospectivo com abordagem qualiquantitativa dos prontuários dos doadores e receptores de transplante renal no mesmo hospital. Foram analisados 129 prontuários, sendo 89 de receptores e 40 de doadores de transplante renal. Em relação aos receptores, 32,6% compreendem a faixa etária entre 40 e 49 anos e 68,5% eram homens, situação semelhante a encontrada entre os doadores. Obteve-se 96,6% dos receptores, 96,2% dos doadores vivos e 78,6% dos doadores cadavéricos apresentaram sorologia positiva para IgG CMV. Em relação ao perfil terapêutico pós transplante, 98,9% dos pacientes usaram prednisona, 94,4% tacrolimo e 68,5% micofenolato sódico. E o principal achado clínico dos receptores que tiveram a reativação do vírus após o transplante renal foi a anemia. Conclui-se que os resultados corroboram com a literatura em relação a elevada soroprevalência de CMV em pacientes que são submetidos a transplantes renais.

Palavras-chaves: CITOMEGALOVÍRUS. TRANSPLANTE RENAL. IMUNOSSUPRESSORES.

ABSTRACT

The cytomegalovirus (CMV) infection is an important cause of morbidity and mortality in individuals in which the immune function is undeveloped or immunocompromised. Besides, the disease caused by CMV is the most frequent type of infection to renal transplant recipients. This research aims studying the characteristics of the CMV seroprevalence in the renal transplant at a hospital unity of Goiânia-GO, in the years of 2010 to 2015. For that, was performed a retrospective study with a quali-quantitative approach to the patient records of donors and recipients of renal transplants in the same hospital. 129 medical records were analyzed, being 89 recipients and 40 donors of renal transplants. Concerning the recipients, 32,6% consist the age group between 40 and 39 years old and 68,5% were men, situation like what was found within the donors. It was obtained 96,6% of the recipients, 96,2% of the alive donors and 78,6% of the cadaveric donors presented positive serology for CMV IgG. Regarding the therapeutic profile post-transplant, 98,9% of the patients used prednisone, 94,4% tacrolimus and 68,5% mycophenolate sodium. The main clinical finding of the recipients that had the reactivation of the virus after the renal transplant was the anemia. It is concluded that the results corroborate with the literature regarding the elevated seroprevalence of CMV in patients that are submitted to renal transplants.

Key words: CYTOMAGALOVIRUS. KIDNEY TRANSPLANTATION. IMUNOSSUPRESSIVE AGENTES.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Sistematização acerca dos prontuários incluídos e excluídos nesta pesquisa

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização do status dos 129 pacientes incluídos na pesquisa.

Tabela 2 – Sexo dos 89 receptores e 40 doadores de transplante renal (2010 e 2015).

Tabela 3 – Frequência de faixa etária para 89 receptores e 40 doadores de transplante renal no período de 2010 a 2015.

Tabela 4 – Estado civil de 89 receptores e 40 doadores de transplante renal (2010 a 2015).

Tabela 5 – Procedência dos 89 receptores e 40 doadores de transplante renal de acordo com as macrorregiões de saúde do estado de Goiás (2010 a 2015).

Tabela 6 – Perfil sorológico dos 89 receptores e 40 doadores de transplante renal no período de 2010 a 2015.

Tabela 7 – Principais achados clínicos indicativos de infecção ativa em 6 receptores após o transplante renal.

Tabela 8 – Perfil terapêutico dos 89 receptores de transplante renal do período de 2010 a 2015: medicações utilizadas após transplante em valores absolutos e percentuais.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	10
2.1 O vírus.....	10
2.2 Epidemiologia do CMV.....	12
2.3 Diagnóstico da infecção pelo CMV.....	13
2.4 Terapia imunossupressora no transplante renal e os riscos de desenvolvimento da infecção por CMV.....	15
2.5 Consequências da infecção pelo CMV em pacientes transplantados renais.....	18
2.6 Profilaxia antiviral em pacientes transplantados renais.....	19
2.7 Resistência aos medicamentos antivirais utilizados na profilaxia contra a infecção pelo CMV em transplantados.....	22
3. OBJETIVOS.....	25
3.1 Objetivo geral.....	25
3.2 Objetivos específicos.....	25
4. METODOLOGIA.....	26
4.1 Tipo de estudo.....	26
4.2 Local de pesquisa.....	26
4.3 População e amostra.....	26
4.4 Critérios de inclusão e exclusão.....	26
4.5 Coleta de Dados.....	27
4.6 Metodologia da análise de dados.....	27
4.7 Aspectos éticos.....	27
5. RESULTADOS.....	28
6. DISCUSSÃO.....	34
7. CONCLUSÃO.....	42
8 . REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
APÊNDICES.....	49
APÊNDICE I – Instrumento de Coleta de Dados.....	49
ANEXO I - Parecer de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da UniEvangélica.....	50
ANEXO II - Parecer de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Santa Casa de misericórdia de Goiânia.....	56

1. INTRODUÇÃO

Apesar dos notáveis avanços em seu diagnóstico, prevenção e tratamento, o Citomegalovírus (CMV) pertencente a subfamília *Betaherpesviridae* continua a ter um tremendo impacto em pacientes transplantados de órgãos sólidos. Portanto, ainda é necessário reduzir as possíveis consequências de resultados positivos de pacientes infectados pelo CMV quando transplantados. Enquanto a maioria das infecções em indivíduos imunocompetentes é benigna e autolimitada, a infecção pelo CMV é uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes com a função imunológica subdesenvolvida ou imunocomprometidos, incluindo receptores de transplantes (REQUIÃO-MOURA; MATOS; SILVA, 2015).

A doença causada por CMV é o tipo mais frequente de infecção nos receptores de transplantes renais (POUR-REZA-GHOLI et al., 2005). A apresentação da infecção ativa pode ser assintomática (evidência de replicação do CMV, na ausência de sintomas clínicos) ou sintomática (síndrome CMV, que geralmente se manifesta como gripe, febre e mal-estar frequentemente associada à leucopenia ou trombocitopenia, ou a doença invasiva de tecidos) (REQUIÃO-MOURA; MATOS; SILVA, 2015; TARASEWICZ; DEBSKA-SLIZIEN; RUTKOWSKI, 2016). Segundo Cordero et al. (2012), apontaram que 60% dos receptores de transplante renal terão uma infecção por CMV e que 20% desenvolverão sintomas da doença.

A maior incidência de CMV em transplantes, com pico mais alto de carga viral e duração mais longa de viremia é vista em três subgrupos de doador e receptor. O primeiro, considerado de maior risco, corresponde a um doador soropositivo e o receptor negativo (D+/R-), dessa forma o CMV é transmitido do doador ao receptor imunologicamente virgem. Este grupo representa 15-25% da população de transplante. No segundo grupo, tanto o doador quanto o receptor são soropositivos (D+/R+) e nesse caso os receptores estão sob o risco de ativação do vírus latente ou reinfecção pelo vírus do doador. O terceiro grupo é composto por um doador sorologicamente negativo para CMV, mas um receptor positivo (D-/R+), dessa forma, o receptor encontra-se sob o risco de reativação do vírus. Quando doador e receptor são sorologicamente negativos para CMV, o risco de infecção é zero, exceto em casos raros em que um doador adquire a infecção primária apenas antes de doar um órgão (MANUEL et al., 2014; GRIFFITHS; MAHUNGU, 2016).

Os principais fatores de risco para esta reativação são: o protocolo de imunossupressão utilizado (droga, dose e duração), tratamento para rejeição aguda e fatores relacionados ao receptor (idade, comorbidades como diabetes e infecção por hepatite C, neutropenia, função renal). A reativação viral relacionada a atividade imune se deve especialmente à redução de células T CD8+ que também pode ocorrer devido ao nível de incompatibilidade de HLA-1, além do tratamento imunossupressor, por influenciar na capacidade de ativação e resposta de células T CD8+. Além disso, a atividade de citocinas inflamatórias como o Fator de Necrose tumoral alfa (TNF- α) e Interleucina 1 beta (IL- 1 β) induzem o vírus a sair do seu estado de latência (KANTER et al., 2009; KUTE et al., 2012; REQUIÃO-MOURA; MATOS; SILVA, 2015; GATAULT et al., 2013).

O risco aumentado de infecção por CMV em pacientes transplantados de órgãos sólidos tem levado ao uso de profilaxia antiviral a fim de prevenir o aparecimento de sintomas relacionados à infecção pelo vírus (HODSON et al., 2013). A incidência de até 60% de CMV após transplante é reduzida para 5 a 30% na presença de esquema profilático, dependendo do regime e da sorologia para CMV do doador e receptor (HALIM et al., 2016). A incidência da infecção pelo CMV e desenvolvimento da doença também depende do tipo de órgão transplantado (RAMANAN; RAZONABLE, 2013).

As medicações antivirais utilizadas na profilaxia podem ser administradas na forma intravenosa (ganciclovir, aciclovir, imunoglobulinas), mas são mais comumente administradas uma vez por dia de forma oral, tendo melhores biodisponibilidades orais o valganciclovir e o valaciclovir (HODSON, 2013). Como exemplo, a forma oral de ganciclovir possui baixa disponibilidade oral, o que leva a preferência do uso de valganciclovir oral, um pro-fármaco com melhor biodisponibilidade e com eficácia semelhante ao ganciclovir IV (LE PAGE, 2013).

Por toda essa complexidade, possibilidades de manejo e alta prevalência de infecção por CMV na população em geral, conhecer a soroprevalência do CMV no transplante renal no município de Goiânia-GO, especialmente nas unidades hospitalares competentes para a realização de transplantes, permitirá identificar o risco de desenvolvimento de complicações graves principalmente para os pacientes suscetíveis.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O vírus

O citomegalovírus (CMV) é um herpesvírus humano que pertence à família Herpesviridae, subfamília β -Herpesviridae e também é conhecido como HHV-5. O CMV é um vírus de DNA protegido por um capsídeo icosaédrico, associado a proteínas, e uma bicamada lipídica com glicoproteínas virais (JUNQUEIRA et al., 2008). Esse DNA grande e complexo é responsável pela patogênese do vírus e pela sua habilidade de ficar latente no hospedeiro (SISSIONS; WILLS, 2015). A reativação está mais associada com o aumento da idade e geralmente se dá de forma assintomática (OGUNJIMI et al., 2014). Por ser um vírus facilmente inativado por fatores físico-químicos, e ter a vida média de 45 minutos à 37°C, seu único reservatório de transmissão é o homem (JUNQUEIRA et al., 2008). A transmissão é possível pela saliva, urina, sangue, contato sexual, amamentação, órgãos transplantados e verticalmente através da placenta (KORNDEWAL et al., 2015).

Atualmente, são conhecidos quatro tipos clássicos de cepas classificadas de acordo com o genótipo, gB1, gB2, gB3 e gB4 e que estão relacionadas com a intensidade na incidência da infecção. As cepas de CMV se originam a partir da sequência de nucleotídeos que compõe uma região variável da glicoproteína B (gB) presente no envelope viral. Uma pessoa pode alojar múltiplas cepas e expressá-las simultaneamente ou em série em locais anatômicos diferentes ou até no mesmo local. As infecções que ocorrem em pacientes que recebem transplante renal estão mais associadas às cepas gB1, provavelmente, pela pressão seletiva exercida pelo sistema imune e drogas anti-virais, mas não há uma associação dos genótipos gB com a gravidade da doença (NOGUEIRA et al., 2009; GATAULT et al., 2013).

O CMV infecta células como fibroblastos, células epiteliais, granulócitos, macrófagos, leucócitos e especialmente linfócitos (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLAER, 2014). Assim, após contato com uma pessoa contaminada ocorre infecção e o ciclo do CMV ocorrerá dentro da célula hospedeira. A replicação do CMV é relativamente lenta quando comparada a outros vírus da mesma família, podendo variar de 48 a 72 horas. Inicialmente ocorrerá a ligação das glicoproteínas virais no receptor do fator de crescimento epidérmico presente na superfície da célula (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005). Dessa forma, ocorre fusão do envelope com a membrana plasmática e o capsídeo viral é transportado até o núcleo celular onde ocorre sua transcrição e replicação do material genético (MARIGUELA, 2005).

O processo de replicação viral é dividido em três fases de acordo com o aparecimento sequencial de classes diferentes de proteínas virais. A primeira fase é denominada α ou precoce imediata, começa aproximadamente 12 horas após a entrada do vírus na célula, na qual ocorre síntese de proteínas regulatórias. Durante essa fase ocorre a transcrição restrita de fragmentos específicos de DNA genômico e a síntese de proteínas como IE72 e IE86, as quais têm papel na regulação, inibição da apoptose e modulação da expressão do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) de classe I. Isso permite o vírus ganhar o controle da síntese de macromoléculas da célula hospedeira. Por fim, ainda na fase precoce imediata surgem os antígenos precoces imediatos que são proteínas regulatórias necessárias à multiplicação do DNA viral. A segunda fase, conhecida por β ou precoce, dura no mínimo 24 horas e inclui a transcrição e a duplicação de grande parte do material genético viral. Nessa fase é sintetizada a DNA polimerase e outras proteínas necessárias à replicação viral. A terceira e última fase, conhecida como γ ou tardia, ocorre cerca de 36 a 48 horas após a infecção viral e nela são produzidas as proteínas estruturais e por fim ocorre a montagem e liberação de novos vírions, que são liberados a partir da célula hospedeira (MARIGUELA, 2005).

A liberação de novos vírus pode perpetuar uma infecção latente ou gerar um quadro patológico (JUNQUEIRA et al., 2008). A latência ocorre principalmente quando o vírus infecta células CD34+ na linhagem mielóide e a reativação da infecção se dá à medida que essas células amadurecem para células dendríticas. Mas, de qualquer forma, durante o período de latência há expressão genética viral ativa, porém, as funções específicas desses genes virais ainda não são claramente estabelecidas. A reativação do vírus também está associada com mudanças na estrutura da cromatina ocasionando uma quebra de latência por genes virais como HCMV IE 1 e geralmente assintomática (SISSIONS; WILLS, 2015; OGUNJIMI et al., 2014).

A manutenção da latência depende dos mecanismos de evasão do sistema imune (LEVINSON, 2014). O CMV impede a apresentação de antígenos para as células T CD8 citotóxicas e T CD4 por impedir a expressão de moléculas do MHC I na superfície celular e por interferir na expressão, induzida por citocinas, de moléculas do MHC II em células apresentadoras de antígeno (incluindo as células infectadas) (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLAER, 2014). Esse mecanismo previne as proteínas virais de serem apresentadas na superfície das células infectadas e a morte pelas células T citotóxicas não ocorre (LEVINSON, 2014). Além disso, as células infectadas por CMV não são atacadas por células Natural Killer (células NK) devido à presença de uma proteína viral que bloqueia esse ataque (MURRAY;

ROSENTHAL; PFALLAER, 2014). Estudos mostram que o aumento de células B específicas e de títulos de anticorpos anti-CMV na circulação está associado à reativação do CMV. Considerando que quanto maior o tempo de vida de um indivíduo, maior o número de reativações efetivadas, o número de células B específicas para CMV e de títulos de anticorpos será bem maior em adultos mais velhos e idosos do que em indivíduos jovens (OGUNJIMI et al., 2014).

2.2 Epidemiologia do CMV

O CMV é uma causa comum de infecção no mundo todo (KORNDEWAL et al., 2015). Na maioria dos países desenvolvidos, uma parte significativa da população é CMV negativo, mas esta fração diminui com a idade, sendo que a infecção ocorre predominantemente em idades mais jovens, mas também na população mais idosa (PAWELEC et al., 2012). Turner et al. (2012) afirmaram que a soroprevalência, determinada pela presença de IgG anti-CMV, aumenta com a idade, podendo atingir níveis superiores a 70% em muitas populações idosas. Assim, nota-se que a infecção por CMV atinge geralmente extremos de idades.

A ocorrência de infecção por CMV não está relacionada apenas com a idade. Outros fatores de risco importantes são o gênero, área de moradia, status socioeconômico, contato sexual, aglomerações. De acordo com Conde-Glez et al. (2013), há uma maior ocorrência de infecção por CMV em indivíduos do sexo masculino ou em mulheres em países da África, Ásia e da América Latina, habitação rural e status socioeconômico baixo. A incidência da infecção, de fato, é inversamente proporcional ao nível socioeconômico (MENDRONE JUNIOR, 2010; PAWELEC et al., 2012; GKRAKIA-KLOTSAS et al., 2013), o que está relacionado a locais que apresentam más condições de higiene e hábitos populacionais e aglomerações, favorecendo a transmissão (JUNQUEIRA et al., 2008).

Em estudo realizado na Holanda, a soroprevalência na população de 6 meses a 79 anos foi de 45,6%, caracterizando-se mais elevada em indivíduos de 70 a 79 anos (64,6%), em mulheres (43,9%) e em pessoas com baixo nível educacional (59,9%) e menos em crianças de 6 meses a 9 anos (21,8%), homens (38,7%) e pessoas com alto nível educacional (36,2%). Dados que corroboram com maioria dos estudos internacionais (KORNDEWAL et al., 2015).

Gkrania-Klotsas et al., em 2012 e 2013 encontrou uma soroprevalência de 59% nos 12574 participantes de sua pesquisa no Reino Unido e teve resultados semelhantes no que se relacionava à prevalência em mulheres e idosos. Por outro lado, ressaltou ainda outros fatores associados a índices mais altos de soroprevalência como: exposição ao tabagismo, maior IMC, colesterol total mais elevado, lipoproteína de baixa densidade elevada, triglicérides elevados, história de diabetes mellitus e infarto do miocárdio. Além disso, este estudo associou níveis elevados de anticorpos IgG a incidentes cardíacos isquêmicos e a um aumento de mortalidade.

Já em estudo realizado no México, a soroprevalência foi bem maior que nos estudos europeus, 89,2% na população em geral, com pequena diferença entre os sexos, mas significativa entre a idade, sendo que em crianças de 1 a 4 anos obteve uma taxa de 62,4% e em adultos acima de 20 anos de 97% (CONDE-GLEZ et al., 2013). Em países africanos a soroprevalência é ainda maior, estudo mostrou que 97,2% das gestantes em Lagos na Nigéria eram CMV-IgG positivas. Além disso, neste mesmo trabalho foi verificado um alto índice de infecção neonatal (3,8% de uma amostra de 263 neonatos), o que deve ser consequência das precárias condições socioeconômicas e de saúde pública (OLUSANYA et al., 2015).

No Brasil, a soroprevalência na população de 15 a 45 anos de grandes cidades como Rio de Janeiro e São Paulo varia entre 81 a 90% (MENDRONE JUNIOR, 2010). Estudo realizado com 636 doadores de sangue da cidade de Salvador (BA) encontrou prevalência de 87,9% de IgG anti-CMV, sendo maior estatisticamente entre as mulheres (95,7%) do que entre os homens (84,6%) (MATOS et al., 2010). Outro estudo avaliou 1045 doadores na Cidade de Lages em Santa Catarina e encontrou IgG Anti-CMV em 96,4% da amostra e IgM anti-CMV em 2,3%, por outro lado não verificou associação significativa com os sexos nem com características socioeconômicas (SOUZA et al., 2010). Com relação ao transplante de órgãos sólidos, no período de outubro de 2005 a junho de 2006 foram analisados 110 doadores de órgão no Serviço de Imunologia da Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP e evidenciou-se a incidência de 78,2% de positividade de IgG anti-CMV. Os órgãos mais relacionados à infecção foram pulmão e coração, seguidos de fígado, pâncreas e rim (JUNQUEIRA et al., 2008).

2.3 Diagnóstico da infecção pelo CMV

O diagnóstico clínico da infecção pelo CMV não é confiável devido aos sintomas inespecíficos e leves. É necessária a realização de sorologia com detecção de IgG e/ou IgM

específicos para CMV. A titulação de IgM eleva-se na fase aguda entre um a três meses após o início da doença e declina com o tempo, a chamada fase de convalescência. Porém, essa titulação pode permanecer e níveis baixos podem ser detectados até 12 meses após a infecção. A produção de IgM também pode ocorrer em 10% dos casos de reativação da doença ou reinfeção, especialmente em imunocomprometidos (MENDRONE JÚNIOR, 2010; OLIVEIRA FL et al., 2011). Títulos elevados de IgG começam a se elevar em 1 a 2 semanas do início da doença e ficam presentes ao longo da vida do indivíduo. A avaliação da capacidade de ligação dos anticorpos IgG pelo método de avidéz é utilizado para diferenciar infecção recente de infecção passada com presença de IgM residual. Em quadros com até três a quatro meses de evolução, a IgG apresenta uma baixa avidéz pelo antígeno, enquanto que, em infecções com mais de quatro meses, os anticorpos IgG apresentam alta avidéz, assim, avidéz menor que 30% sugere infecção recente (OLIVEIRA FL et al., 2011).

A sorologia também é o teste diagnóstico mais utilizado para indicar a prevalência de CMV na população (KORNDEWAL et al., 2014). A positividade de IgG anti-CMV é correlacionada com a presença de resposta celular no indivíduo, que se reflete da presença latente de CMV na corrente sanguínea (KORNDEWAL et al., 2014; JASKULA et al., 2015). Mas existem outros testes diagnósticos como o isolamento do vírus ou detecção viral de proteínas e ácido nucleico em qualquer fluido corporal ou espécime de tecido, mesmo em assintomático. Estudos recentes sugerem que a pesquisa de DNA CMV em monócitos da circulação periférica utilizando a reação em cadeia da polimerase (do inglês PCR) é um melhor indicador para se diagnosticar uma infecção viral persistente comparado com a sorologia IgG anti-CMV (LI et al., 2014). Esse método diagnóstico, apesar de apresentar moderada sensibilidade, possui alta especificidade e apresenta uma positividade com 1 semana de antecedência, em média, em relação à antigenemia. Demonstrou-se que a PCR qualitativa é uma técnica confiável para o diagnóstico, e a antigenemia para o monitoramento terapêutico dos pacientes (MELLO et al., 2008).

A quantidade de DNA CMV sérica nem sempre corresponde com a titulação de IgG anti-CMV. Observou-se que, apesar de sorologia positiva para IgG anti-CMV, 58% dos pacientes não apresentavam DNA CMV detectável por PCR em monócitos da circulação periférica e esses resultados não se alteraram a partir de estudo longitudinal (LI et al., 2014). Há uma forte correlação da diferença entre as positivities com a gravidade da doença,

protocolo de avaliação clínica e terapia empregada durante a determinação da soroprevalência (MELLO et al., 2008).

2.4 Terapia imunossupressora no transplante renal e os riscos de desenvolvimento da infecção por CMV

Variadas estratégias terapêuticas são utilizadas para evitar a rejeição do enxerto após transplante de órgãos sólidos, os mais frequentemente utilizados são: imunoglobulina policlonal anti-timócito, agentes depletors de células T, anticorpos monoclonais contra o CD52 (alemtuzumabe) e agentes anti-receptor de Interleucina 2alfa (anticorpo anti-CD25) (basiliximabe e daclizumabe) (ISSA; FISHMAN, 2008).

A imunoglobulina policlonal anti-timócitos de coelho é uma imunoglobulina purificada muito utilizada para indução de imunossupressão em pacientes pós transplante renal por reduzir a incidência da rejeição aguda, função retardada do enxerto, falência tardia e perda do enxerto, por atenuar, por exemplo, a injúria isquemia-reperusão em rins transplantados – uma importante causa de maior tempo de hospitalização e menor sobrevida do enxerto em longo prazo (ISSA; FISHMAN, 2008; OLIVEIRA CMC et al, 2011). Esta terapia imunossupressora induz a depleção de linfócitos no sangue periférico por lise celular dependente de complemento e apoptose envolvendo Fas/Fas-L, rapidamente após a administração intravenosa. Além do efeito de depleção de células T, a imunoglobulina anti-timócitos de coelho também modula marcadores de superfície celular, incluindo integrinas e moléculas de adesão intercelular (ICAMs) que teriam a função de facilitar a adesão de leucócitos ao endotélio. O tratamento também diminui a expressão de moléculas que controlam a ativação das células T (TCR/CD3, CD2, CD4, CD5, CD6, CD8). A recuperação dos linfócitos periféricos ocorre gradualmente após a interrupção do uso do medicamento (THIYAGARAJAN; PONNUSWAMY; BAGUL, 2013).

Os efeitos adversos do uso da imunoglobulina anti-timócitos de coelho incluem febre, anormalidades hematológicas, aumento na incidência de infecções, especialmente por CMV, e em alguns estudos foi demonstrado o aumento na incidência de doença linfoproliferativa pós-transplante. O tempo necessário para que se instale a infecção por CMV e a incidência da infecção após terapia com imunoglobulina anti-timócitos de coelho depende do tipo e da

dosagem, das características sorológicas para CMV do doador e do receptor e se foi ou não utilizado antivirais como medida profilática para CMV (ISSA; FISHMAN, 2008).

Um estudo observou que quanto menor a intensidade imunossupressora durante a terapia anti-CMV, mais rápido ocorre a erradicação do CMV nestes pacientes, levando em consideração, não só o uso de timoglobulina, mas o número de drogas imunossupressoras utilizadas e suas concentrações. Contudo, a intensidade da imunossupressão não demonstrou diferenças significativas para erradicações do CMV a longo prazo, na incidência de recorrência ou na incidência de efeitos colaterais hematológicos (ÂSBERG et al., 2010). A dosagem total de timoglobulina maior que 7mg/kg geralmente leva à episódios infecciosos (THIYAGARAJAN; PONNUSWAMY; BAGUL, 2013).

Entretanto, o impacto na função renal e na incidência da doença por CMV no primeiro ano de transplante com o uso de imunoglobulina anti-timócitos de coelho ainda é controverso sendo que até 25 a 35% dos casos, após a conclusão da profilaxia, durante o primeiro ano após o transplante, desenvolvem a doença por CMV, o que configura um início tardio da doença (MANUEL et al., 2014). As divergências ainda são vistas em estudos recentes. Um estudo observacional com pacientes transplantados renais de um centro terapêutico na cidade de Petersburgo (EUA) durante o período de um ano, avaliou a incidência de infecção por CMV em pacientes que receberam terapia com imunoglobulina anti-timócitos de coelho e que fizeram uso de valganciclovir durante 6 meses. A conclusão do estudo foi que a infecção por CMV em pacientes sob terapia com imunoglobulina anti-timócitos de coelho continua um problema significativo mesmo com o uso de profilaxia durante 6 meses. Contudo, as avaliações mensais feitas após a profilaxia parecem detectar infecções pelo CMV com menor grau de viremia (PUTTARAJAPPA et al., 2016).

Também são comuns estudos randomizados comparando a incidência de infecção por CMV em pacientes pós-transplante renal sob ação de diferentes terapias imunossupressoras, incluindo a imunoglobulina anti-timócitos de coelho e outros como os anticorpos anti-receptor IL-2 α (basiliximab, daclizumab), sem, contudo, chegar à um consenso, provavelmente pelos inúmeros fatores intervenientes (ISSA; FISHMAN, 2008). O tempo em que ocorreu a infecção pelo CMV, por exemplo, pode influenciar diretamente no sucesso da terapia. Pacientes que desenvolvem a infecção pelo CMV no período pós-transplante geram uma acentuada expansão de células T CD8 em um período de 2 anos, quando comparados aos pacientes receptores de

transplantes que já eram infectados pelo vírus antes mesmo da realização do enxerto. Portanto, pacientes que adquirem a infecção pós-transplante possuem uma melhor resposta imunológica e conseguem controlar melhor os efeitos graves da doença (GATAULT et al., 2013).

Uma das terapias atuais e mais promissoras são os inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), sirolimo e everolimo, que são imunossupressores potentes usados para prevenir rejeição aguda após o transplante de órgãos sólidos e estão associados a menor risco de desenvolvimento de infecção por CMV (KAPLAN; QAZI; WELLEN, 2014). Isso ocorre, pois, esses inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) interferem nas fases precoce e tardia da replicação viral do CMV. Além disso, foi demonstrado um aumento significativo nas contagens de células T específicas de CMV em tratamentos com everolimo. Segundo Radtke et al. (2015) existem estudos que apontam para uma menor incidência de CMV em pacientes com uso de sirolimo e everolimo após transplante de rim, coração e pulmão, quando comparados a uso de inibidores da calcineurina (ICN) e agentes antiproliferativos como azatioprina e micofenólico.

Estas drogas alvo, via transdução de sinal envolvida na progressão do ciclo celular, inibem a proliferação de células T induzida por Interleucina 2 (IL-2). Embora desafios estão associados aos efeitos adversos causados por inibidores de mTOR, estes imunossupressores reduzem significativamente o risco de nefrotoxicidade e malignidade em transplante de órgãos sólidos. Pesquisas apontam inibidores de mTOR se tornaram o padrão de cuidados para pacientes com carcinoma de células renais avançado, com boa tolerabilidade em comparação com outros agentes quimioterapêuticos. Como com todas as terapias imunossupressoras e antineoplásicos, cuidados e monitorização ativa são necessários para reduzir o riscos graves e efeitos adversos irreversíveis (KAPLAN; QAZI; WELLEN, 2014).

A maioria dos eventos adversos associados com inibidores de mTOR são leve ou moderado e se relacionam com a dose, e muitos são reversíveis quando cessa o tratamento. Esses eventos adversos variam desde comprometimento dermatológico (estomatite, acne, dermatite, prurido, erupção cutânea e alterações das unhas) até alterações mais graves como complicações cirúrgicas (deiscência de feridas, hernia incisional, linfocele e infecção), linfedema, metabólica (hiperglicemia, novo diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia), renal (proteinúria, síndrome

nefrótica), pulmonar (pneumonite), hematológica (anemia, trombocitopenia), hemodinâmica (hipertensão) (KAPLAN; QAZI; WELLEN, 2014).

Alguns estudos, como o de Shihab et al. (2014), apontam que o índice terapêutico de inibidores de mTOR é estreito. Esta classe de medicamentos está associada a um elevado grau de variabilidade individual na exposição, além de uma clara relação entre taxas de rejeição aguda e efeitos adversos. Devido a isso, ao invés de uma dosagem fixa, é necessário individualizar a dose, assim cada paciente recebe uma dose ideal com segurança. Também existem estudos que realizaram avaliações de exposição-resposta que foram utilizados para estabelecer uma terapêutica segura e eficaz de inibidores de mTOR para imunossupressão em transplante renal. Tais estudos reforçam que tanto imunossupressão quanto alguns efeitos adversos são dependentes da dose e da concentração (SHIHAB et al., 2014).

2.5 Consequências da infecção pelo CMV em pacientes transplantados renais

O vírus pode afetar a função do enxerto e aumentar a morbidade e mortalidade em pacientes através de inúmeros efeitos diretos e indiretos (KANTER et al., 2009). Os efeitos diretos ocorrem devido ao desenvolvimento da doença causada pelo CMV, e os indiretos relacionam-se ao aumento do risco de rejeição aguda, disfunção crônica do enxerto e de infecções secundárias, devido às suas propriedades imunomoduladoras. Dentre os efeitos indiretos, no estudo de Kanter et al. (2009) observou-se que em pacientes infectados por CMV a rejeição aguda do transplante renal é mais frequente. O maior risco de rejeição de aloenxertos ocorre porque a rejeição do órgão transplantado cria um ambiente pró-inflamatório que permite a ativação ou reativação do CMV e, além disso, o tratamento para a rejeição do aloenxerto envolve uso de imunossupressores, o que impede a formação de uma resposta imune adequada contra a replicação viral. Mas independente de ocorrer este efeito indireto, a função renal é mais prejudicada nos pacientes infectados por CMV após o transplante sendo possível observar ao mensurar o nível de creatinina sérica, o que pode ser também decorrente dos efeitos diretos do vírus. (RAMANAN; RAZONABLE, 2013).

Com relação às infecções secundárias, pacientes que realizaram transplante de órgãos sólidos (rins, fígado, pulmão, coração e pâncreas) e por isso estão sob o efeito de terapia imunossupressora, possuem risco aumentado para infecções oportunistas (SIMON et al., 2016). Tem sido implicada associação entre o CMV e maior risco de bacteremia, pneumonia por

Pneumocystis jirovecii, infecções fúngicas invasivas, hepatite C recorrente após transplante de fígado e neoplasias causadas por vírus como o Ebstein-Barr (EBV) e doença linfoproliferativa associada ao pós-transplante. Contudo, observa-se que a pneumonia secundária a CMV é menos comum nos pacientes que receberam transplante renal, comparado com o transplante de outros órgãos (POUR-REZA-GHOLI et al., 2005). O CMV também tem sido associado a estenose e trombose vascular, provavelmente relacionada a infecção das células endoteliais (KUTE et al., 2012; RAMANAN; RAZONABLE, 2013).

Já nos casos de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), a soropositividade de doadores de órgãos em um transplante desempenha um papel positivo. O destino do transplante depende muito da composição do material de linfócitos presente no órgão (JASKULA et al., 2015). Por exemplo, pacientes que receberam transplante de pulmão ou de pequeno pedaço de intestino, apresentam maior risco de adquirir doença por CMV quando comparado a pacientes que receberam transplantes de rins e fígado; isso se justifica pela intensidade da imunossupressão e a quantidade de tecido linfoide transplantado (RAMANAN; RAZONABLE, 2013). Mas pacientes infectados pelo CMV, a população linfocítica no órgão transplantado é diferenciada, como já relatado anteriormente. Um doador positivo para anti-CMV-IgG possui uma proporção mais elevada de linfócitos CD4+CD25high, que são as células responsáveis por controlar a resposta imune através de outras células supressoras. São esses linfócitos que tornam os receptores de um transplante menos suscetíveis a DECH aguda (JASKULA et al., 2015).

2.6 Profilaxia antiviral em pacientes transplantados renais

Dois estratégias principais para prevenção de CMV estão sendo adotadas: profilaxia com doses diárias de antiviral para todos os receptores de órgãos ou avaliação rotineira de exames laboratoriais que indiquem evidência de infecção e a terapia preventiva onde somente após a confirmação laboratorial é feito o uso de antivirais (OWERS et al., 2013). Em alguns centros de atendimento as duas estratégias são utilizadas, a profilaxia antiviral durante o período de maior risco, e a terapia preventiva durante períodos de risco moderado (RAMANAN; RAZONABLE, 2013). Em revisão bibliográfica recente feita pela Cochrane, concluiu-se que não existem dados suficientes para recomendar uma estratégia sobre a outra, sendo ambas eficientes (OWERS et al., 2013; SIMON et al., 2016).

As manifestações clínicas da doença causada por CMV em pacientes que receberam transplante renal diferem daqueles da população em geral. Dessa forma, pode ser mais difícil diagnosticar a infecção por CMV em receptores de transplante renal baseado nas manifestações clínicas (POUR-REZA-GHOLI et al., 2005). A febre é o sintoma mais comum e o mais importante na classificação da severidade e determinação do prognóstico da patologia. Deve-se também atentar para leucocitose assim como a leucopenia na suspeita de infecção por CMV (POUR-REZA-GHOLI et al., 2005). Elevadas concentrações séricas de creatinina e trombocitopenia também são achados laboratoriais importantes (KUTE et al., 2012). À exemplo destas manifestações clínicas, um estudo realizado em 2012 identificou 85 casos de pacientes infectados com CMV, entre 1502 transplantados renais, dos quais 86% tinham sorologia IgG anti-CMV positiva para doador e receptor antes do transplante. Estes pacientes apresentaram febre como principal sintoma (52%), sendo mal-estar (21%), tosse (16%), leucopenia (17%) e diarreia (16%) outros sintomas relatados. Outro ponto destacado foi a presença de co-infecções, presente em 53% dos pacientes sendo 34% infecções do trato urinário e 24% por vários patógenos pulmonares (CORDERO et al., 2012).

Portanto, na estratégia da terapia preventiva para prevenção do CMV o ideal é realizar uma monitorização sistemática da viremia dos pacientes em intervalos regulares, geralmente semanal, por um período normalmente de até três meses após o transplante, resultando em tratamento com ganciclovir endovenoso ou valganciclovir para pacientes com viremia positiva. Dessa forma, a infecção pelo CMV é detectada de forma precoce e torna possível a prevenção da progressão da doença (RAMANAN; RAZONABLE, 2013). A monitorização é feita com testes como a reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR) e ensaio de antigenemia pp65 (OWERS et al., 2013). Caso ocorra a comprovação da infecção pelo CMV em pacientes pós transplante de órgãos sólidos, o tratamento é feito principalmente com ganciclovir endovenoso (5mg/kg a cada 12 horas) por 14 a 28 dias; em pacientes assintomáticos ou com doença sem critérios de gravidade, pode ser tratado pelo mesmo período com valganciclovir via oral (VO) (900 mg duas vezes ao dia). Mas as doses destes medicamentos podem variar de acordo com a função renal do paciente (RAMANAN; RAZONABLE, 2013; REQUIÃO-MOURA; MATOS; SILVA, 2015).

As vantagens da terapia preventiva incluem a redução da ocorrência de intoxicações medicamentosas e dos gastos com medicamentos; desenvolvimento de uma imunidade celular específica para o CMV e consequente redução da incidência de infecção tardia por CMV pós-

transplante; e menor risco de rejeição ao aloenxerto. As desvantagens são: aumento dos gastos laboratoriais, dificuldade em coordenar as numerosas visitas laboratoriais e clínicas; esta estratégia não oferece proteção contra outras infecções da família herpes vírus; e não ocorre redução dos efeitos indiretos da infecção por CMV (RAMANAN; RAZONABLE, 2013; HALIM et al., 2016).

Nos pacientes transplantados de alto risco, ou seja, D+/R-, a profilaxia antiviral é feita pela administração diária de drogas antivirais com início logo após o transplante, geralmente entre os primeiros 10 dias, e continuando por um período de aproximadamente 3 a 6 meses (RAMANAN; RAZONABLE, 2013). Os fármacos antivirais que possuem evidências significativas da redução do risco de infecção por CMV e da incidência de doença por CMV e de morte são: valganciclovir, ganciclovir, valaciclovir e aciclovir (HODSON et al., 2013). As vantagens do uso desta estratégia são: facilidade na administração do medicamento; proteção eficaz para outros herpes vírus (HSV, VZV, EBV e HHV-6) e infecções causadas por outros agentes; e redução da incidência de efeitos indiretos do CMV, tais como rejeição do aloenxerto, infecções oportunistas e mortalidade. Contudo, também existem as desvantagens à profilaxia antiviral, como: intoxicação medicamentosa (principalmente leucopenia e neutropenia pelo ganciclovir e valganciclovir); aumento de resistência farmacológica (como nos casos de baixas doses de valganciclovir); e possibilidade de ativação tardia da doença por CMV após o término do período de profilaxia antiviral (HALIM et al., 2016; RAMANAN; RAZONABLE, 2013).

Uma outra opção, em se tratando especificamente de transplantes renais, é realizar a profilaxia universal para os receptores utilizando ganciclovir oral ou valganciclovir por pelo menos 3 meses antes do transplante (KUTE et al., 2012). No Brasil, nos transplantes renais, quando é feita a profilaxia universal, esta tem início no pós-transplante e no caso da terapia preventiva, quando da presença de carga viral acima do *cut off* do exame laboratorial. Estudo de Pour-Reza-Gholi et al., (2005), analisou um grupo de 1925 pacientes que fizeram transplante renal. Cem desses pacientes foram diagnosticados com CMV em algum estágio após o transplante. Entre esses pacientes, 88 não fizeram profilaxia para CMV em nenhum momento do processo de transplante renal. Dentre os 12 que fizeram a profilaxia, 7 tiveram administração de ganciclovir oral por 12 semanas e 4 tiveram administração de ganciclovir intravenosa por 2 semanas. Ainda entre os que fizeram profilaxia, em nenhum foi observado sintomas de febre, enquanto entre os 88 que não fizeram profilaxia, 71,6% tiveram pelo menos um episódio febril. Outros sinais e sintomas após o transplante renal entre os pacientes diagnosticados com CMV

foram náusea (31%), êmese (26%), sintomas pulmonares (20%), artralgia (10%) e anormalidades oculares (4%).

No ano de 2010 foi realizado o ensaio clínico IMPACT Kidney comparando a eficácia do uso da profilaxia com valganciclovir durante o período de 200 dias *versus* 100 dias em D+/R- receptores de transplante renal. Conclui-se que a incidência de ativação tardia da doença por CMV foi significativamente menor no grupo que fez uso da profilaxia por 200 dias. A partir desta avaliação veio a recomendação para estender o uso da profilaxia com valganciclovir para 200 dias em transplantados renais com alto risco (D+/R-) (RAMANAN; RAZONABLE, 2013).

A profilaxia com antivirais, ao prevenir a infecção/reativação do CMV, favorece um melhor prognóstico para o transplantado. Pacientes que apresentam doença de órgão alvo por CMV possuem grande risco de rejeição e aterosclerose do enxerto, além de infecções fúngicas como já mencionado. Em pacientes transplantados de coração, por exemplo, o risco de aterosclerose do enxerto é reduzido na presença de profilaxia por ganciclovir. Em transplantes renais, o aciclovir, sob a forma de doses elevadas de valaciclovir oral, tem eficácia documentada como profilaxia antiviral para prevenir CMV (MCINTOSH; HAUSCHILD; MILLER, 2016), mas a profilaxia pode trazer benefícios dependendo da sorologia para CMV dos doadores e receptores. Um estudo controlado randomizado em doentes com transplante renal mostrou que a profilaxia com altas doses de valaciclovir reduziu significativamente a rejeição aguda do enxerto de pacientes doadores sorologicamente positivos para CMV para pacientes sorologicamente negativos que apresentaram infecção primária por CMV, mas não naquelas que eram soropositivos antes do transplante (GRIFFITHS; MAHUNGU, 2016).

2.7 Resistência aos medicamentos antivirais utilizados na profilaxia contra a infecção pelo CMV em transplantados

Devido ao uso mais frequente e prolongado de profilaxias com ganciclovir e valganciclovir após o transplante, em especial com sorologia D+/R-, a resistência aos antivirais vem se tornando uma preocupação. A resistência da infecção por CMV é uma problemática emergente e causa redução da eficácia clínica da terapia antiviral, além de causar possíveis complicações da terapêutica e do manejo das decisões clínicas (LE PAGE, 2013).

A definição prática da resistência do CMV aos antivirais é um perfil clínico de aumento gradual ou níveis persistentemente altos de carga viral de CMV, apesar de administrada terapia antiviral adequada por mais de 2 semanas. Deve possuir também uma confirmada resistência a partir de teste de genotipagem e/ou fenotipagem, apesar de isso ser raramente realizado na prática clínica (LE PAGE, 2013).

Além disso, essas infecções resistentes podem estar associadas a apresentações clínicas sintomáticas de maior gravidade, cursos clínicos mais agressivos, disfunções de órgãos e maior mortalidade. Nesses casos de resistência, tradicionalmente utiliza-se antivirais de segunda linha, como o foscarnet ou o cidofovir, porém possuem maior toxicidade, especialmente renal. Portanto, ainda não há um tratamento ideal no manejo de CMV resistente (AVERY, 2008). Alguns ensaios clínicos estão sendo conduzidos na busca por fármacos menos tóxicos e com diferentes mecanismos de ação. Alguns exemplos são o CMX-001, pró-fármaco de administração oral do cidofovir, o qual possui baixa nefrotoxicidade e novos antivirais como o maribavir, letermovir e leflunomida (AVERY, 2008; LE PAGE et al, 2013).

A questão da resistência aos antivirais está ligada a patogênese do CMV. Cargas virais de CMV muito altas parecem predispor a resistência, contudo ainda não se está completamente compreendido a causa de alguns pacientes desenvolverem altas cargas virais com risco de transmissão de CMV, enquanto outros desenvolvem baixas cargas virais com síndromes clínicas menos severas e de mais fácil manejo. Explicações genéticas, especialmente ligadas ao polimorfismo de TLR-2 (receptor toll-like 2), foram definidas como causas possíveis de afetar a taxa de replicação do CMV e o risco da patologia (AVERY, 2008).

Há um crescente uso da profilaxia antiviral após o procedimento de transplante com pequena expansão no espectro da efetividade dos antivirais utilizados no tratamento de CMV conforme o tempo. Portanto, é de importância compreender os fatores de risco que levam desenvolvimento de CMV resistentes, além das estratégias terapêuticas para tratar pacientes com essas infecções resistentes. A maior parte das notificações de resistência antiviral ocorre em pacientes que possuem infecção por CMV sintomática em tratamento de longo tempo (maior que 6 semanas) por ganciclovir, apesar de ser possível haver resistência em casos assintomáticos (LE PAGE, 2013).

Em pacientes receptores de transplante não-renal, o quadro de CMV resistentes aos antivirais também já foi observado em casos D+/R- de rim e pâncreas que receberam potentes

imunossupressões. Essa situação foi propícia para altos níveis de carga viral de CMV subclínica resultantes da seleção ocorrida a partir da imunossupressão e baixas doses de concentração de antivirais. Apesar de casos de resistência antiviral ter sido observada tanto no uso de ganciclovir como de valganciclovir, o uso prolongado de valganciclovir oral não mostrou aumentar os casos de resistência (LE PAGE et al, 2013).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever as características da soroprevalência de CMV em pacientes doadores e receptores de transplante renal em uma unidade hospitalar do município de Goiânia-GO, nos anos de 2010 a 2015.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar as características sócio-demográficas e perfil clínico-laboratorial da amostra de doadores e receptores de transplante renal;
- Descrever a soroprevalência de CMV na amostra de doadores e receptores de transplante renal;
- Investigar as estratégias terapêuticas empregadas no transplante renal e preventivas para CMV na amostra estabelecida
- Relacionar a infecção ativa por CMV com as características clínicas do grupo de pacientes estudados

4. METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

O presente estudo é de natureza observacional, descritiva, retrospectiva, de caráter epidemiológico, com abordagem quali-quantitativa. O método utilizado baseou-se na pesquisa descritiva, onde as informações avaliadas foram coletadas a partir das fichas ambulatoriais e prontuários de internação contendo informações dos pacientes, permitindo uma avaliação retrospectiva do histórico dos pacientes doadores e receptores vivos de transplante renal em uma unidade hospitalar conveniada de médio porte e alta complexidade.

4.2 Local de pesquisa

O estudo foi realizado no Hospital Santa Casa de Misericórdia, em Goiânia-GO. O hospital em questão é referência para cidade de Goiânia, assim como para todo o estado de Goiás no atendimento a pacientes que necessitam de transplantes.

4.3 População e amostra

A população e a amostra corresponde aos prontuários de todos os pacientes doadores e receptores de transplante renal nos anos de 2010 a 2015, totalizando 517 prontuários.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

O critério para selecionar as fichas ambulatoriais e prontuários de internação que foram analisados na pesquisa, ou seja, de inclusão na amostra, tinha por fundamento serem de doadores e receptores de transplante renal ocorrido entre os anos de 2010 a 2015 no hospital Santa Casa de Misericórdia no município de Goiânia-GO e que tinham informações clínico-laboratoriais, assim como características sócio-demográficas e estratégias terapêuticas.

Prontuários de pacientes transferidos para esta unidade hospitalar e que porventura estejam incompletos inviabilizando a obtenção de dados para a análise das variáveis selecionadas para o projeto, ou que por outra razão não atenda às condições de inclusão, não participaram da pesquisa.

4.5 Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada através análise das fichas ambulatoriais e prontuários de internação, os quais foram manuseados apenas pelos pesquisadores. Foi realizada conforme o cronograma e através do preenchimento de um instrumento estruturado para essa finalidade (Apêndice 1).

Com o instrumento de coleta de dados buscou-se identificar as características sócio-demográficas (faixa etária, sexo, residência, profissão, estado civil), do perfil clínico-laboratorial (perfil sorológico: IgG/IgM para CMV, Hepatite B e C, HIV, HTLV, VDRL, Toxoplasmose; e dados clínicos: sinais e sintomas dos receptores diagnosticados com infecção ativa após transplante renal) e perfil terapêutico (tratamento imunossupressor, terapia profilática ou preventiva para CMV dos receptores de transplante renal), de acordo com o grupo de pacientes estudados.

4.6 Metodologia da análise de dados

Após a coleta, os dados foram tabulados e analisados estatisticamente para uma melhor compreensão do número de casos soropositivos para CMV, e suas características, encontrados no local do estudo. Para tanto foi feita uma estatística descritiva na forma de frequência simples e percentual com a apresentação dos dados na forma de tabelas. Para tanto, utilizou-se o software Microsoft Excel para Windows, versão 2010.

4.7 Aspectos éticos

Esta pesquisa foi realizada de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) mediante a aprovação do Comitê de ética do Centro Universitário de Anápolis – UniEvangélica (Número do parecer: 1.918.688) e da Santa Casa de Misericórdia de Goiânia-Go (Número do parecer: 1.951.038).

5. RESULTADOS

Dentre os 517 prontuários analisados, 129 foram incluídos e analisados, enquanto 415 foram excluídos devido a vários critérios (Figura 1).

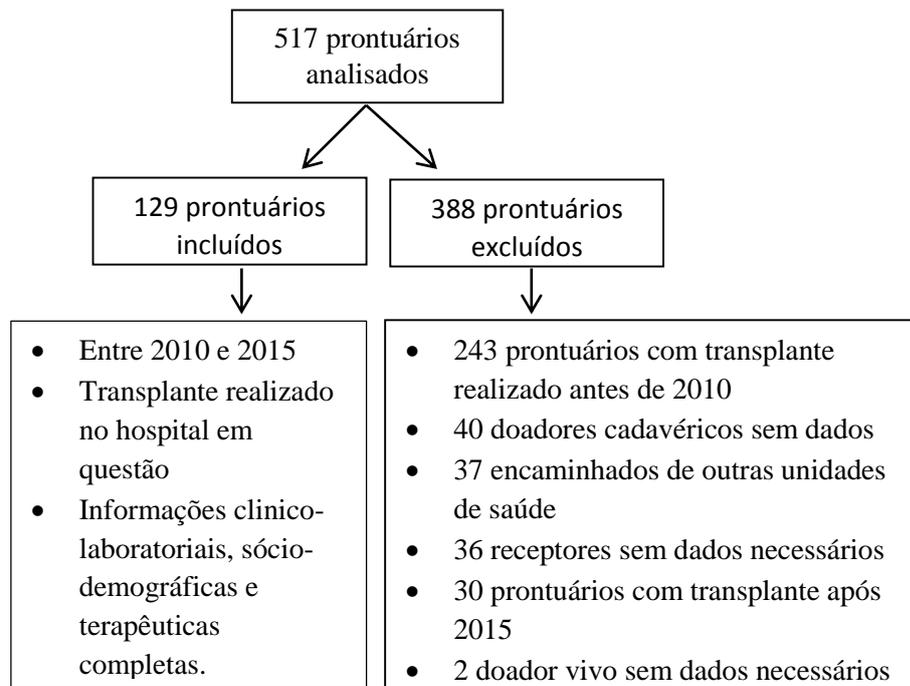


Figura 1 – Sistematização acerca dos prontuários incluídos e excluídos nesta pesquisa

Dos 129 prontuários incluídos, 40 eram de doadores e 89 de receptores de transplantes renais (Tabela 1).

Tabela 1 – Caracterização do status dos 129 pacientes incluídos na pesquisa

Status do paciente	N	%
Receptor	89	69,0
Doador vivo	26	20,2
Doador cadavérico	14	10,8
TOTAL	129	100

Onde: N = frequência absoluta, % = frequência relativa.

Em relação ao sexo, observou-se uma prevalência maior do sexo feminino para os doadores (40%) e do sexo masculino para receptores (68,5%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Sexo dos 89 receptores e 40 doadores de transplante renal (2010 e 2015)

Sexo	Doador N (%)	Receptor N (%)
Masculino	14 (35,0)	61 (68,5)
Feminino	16 (40,0)	28 (31,5)
Não informado	10 (25,0)	0 (0,0)
TOTAL	40 (100)	89 (100)

Onde: N = frequência absoluta, % = frequência relativa.

As faixas etárias foram divididas em períodos de 10 anos e constatou-se que a maioria dos pacientes doadores (30,0%) e receptores (32,6%) se encontra na faixa entre 40 e 49 anos (Tabela 3).

Tabela 3 – Frequência de faixa etária para 89 receptores e 40 doadores de transplante renal no período de 2010 a 2015.

Faixa etária	Doador N (%)	Receptor N (%)
0 a 9 anos	0 (0,0)	0 (0,0)
10 a 19 anos	2 (5,0)	1 (1,1)
20 a 29 anos	4 (10,0)	9 (10,2)
30 a 39 anos	8 (20,0)	10 (11,3)
40 a 49 anos	12 (30,0)	29 (32,6)
50 a 59 anos	8 (20,0)	20 (22,5)
60 a 69 anos	4 (10,0)	16 (17,8)
70 a 79 anos	0 (0,0)	4 (4,5)
Mais que 80 anos	0 (0,0)	0 (0,0)
Não informado	2 (5,0)	0 (0,0)
TOTAL	40 (100)	89 (100)

Onde: N = frequência absoluta, % = frequência relativa.

Os demais dados sócio demográficos encontrados foram com relação ao estado civil e procedência (Tabela 4 e Tabela 5).

Tabela 4 – Estado civil de 89 receptores e 40 doadores de transplante renal (2010 a 2015)

Estado civil	Doador N (%)	Receptor N (%)
Casados	18 (45,0)	49 (55,0)
Solteiros	3 (7,5)	29 (32,6)
Divorciados	5 (12,5)	0 (0)
Viúvos	0 (0)	3 (3,4)
Não informado	14 (35,0)	8 (9,0)
TOTAL	40 (100)	89 (100)

Onde: N = frequência absoluta, % = frequência relativa.

Tabela 5 – Procedência dos 89 receptores e 40 doadores de transplante renal de acordo com as macrorregiões de saúde do estado de Goiás (2010 a 2015).

	Doador N (%)	Receptor N (%)
Macrorregiões de Saúde do Estado de Goiás*		
Macrorregião Centro-Sudeste	5 (12,5)	22 (24,7)
Macrorregião Centro-Norte	7 (17,5)	17 (19,1)
Macrorregião Centro-Oeste	9 (22,5)	42 (47,2)
Macrorregião Nordeste	0 (0)	0 (0)
Macrorregião Sudoeste	0 (0)	2 (2,2)
Outros estados	2 (5)	3 (3,4)
Não informado	17 (42,5)	3 (3,4)
TOTAL	40 (100)	89 (100)

*Fonte: Secretaria de saúde do estado de Goiás.

Onde: N = frequência absoluta, % = frequência relativa.

Em relação aos achados laboratoriais foi analisado o perfil sorológico dos pacientes destacando-se a sorologia para CMV. Sobre esta sorologia, encontrou-se uma alta prevalência de sorologia IgG positiva e IgM negativa entre receptores e doadores, com uma frequência de

98,6% para os receptores e 88,8% para os doadores. As sorologias para HIV, HTLV, Sífilis e Chagas foram “não reagentes” para todos os prontuários analisados. Outros achados sorológicos encontrados estão descritos na Tabela 6.

Tabela 6 – Perfil sorológico dos 89 receptores e 40 doadores de transplante renal no período de 2010 a 2015

	D. vivo N° (%)	D. cadavérico N° (%)	Receptor N° (%)
Sorologia CMV (IgM/IgG)			
R/NR ou R/R	0 (0)	0 (0)	0 (0)
NR/R	25 (96,2)	11 (78,6)	86 (96,6)
NR/NR	1 (3,8)	3 (21,4)	3 (3,4)
Sorologia EBV (IgM/ IgG)			
R/NR ou R/R	0 (0)	Não informado	0 (0)
NR/R	19 (73,1)	Não informado	70 (78,7)
NR/NR	7 (26,9)	Não informado	19 (21,3)
Sorologia Toxoplasmose (IgM/IgG)			
R/NR ou R/R	0 (0)	Não informado	0 (0)
NR/R	17 (65,4)	Não informado	61 (68,5)
NR/NR	9 (34,6)	Não informado	28 (31,5)
Sorologia Hepatite B			
HbsAg	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anti Hbc Total	1 (3,9)	0 (0)	4 (4,5)
Anti-Hbs	7 (26,9)	0 (0)	56 (62,9)
Sorologias negativas	18 (69,2)	14 (100)	29 (32,6)
Sorologia Hepatite C			
Anti HCV	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)
Sorologias negativas	26 (100)	14 (100)	88 (98,9)
TOTAL	26	14	89

Onde: N = frequência absoluta, % = frequência relativa.

IgM: Imunoglobulina M. IgG: Imunoglobulina G. R: sorologia reagente. NR: sorologia não reagente. CMV: Citomegalovírus. EBV: Epstein Barr vírus. HCV: Vírus da Hepatite C.

A análise do perfil clínico foi feita apenas nos pacientes com status de receptor e foi baseada nos achados de sinais e sintomas correspondentes a infecção ativa após o transplante.

Foram 12 (doze) o número de pacientes que apresentaram algum sinal e/ou sintoma indicativo de infecção ativa pelo CMV, sendo estes bastante variáveis e inespecíficos; os achados clínicos estão descritos na tabela 7. Contudo, outros 9 (nove) pacientes foram tratados para CMV e não tiveram seus sinais e/ou sintomas relatados no prontuário, apenas descrição de investigação para CMV e posterior diagnóstico de infecção ativa. Dentre os pacientes em que os sinais e/ou sintomas foram descritos em prontuário, os principais achados encontrados foram a disfunção renal correspondendo a 25%, mal estar geral 18,8% e diarreia 18,8%. Outros achados clínicos indicativos de infecção ativa pós transplante estão descritos na tabela 7, estes dados foram descritos baseados no número total de achados clínicos referidos (total = 16).

Também foram encontrados nos prontuários sinais e sintomas que poderiam sugerir reação adversa à terapia imunossupressora e não uma possível infecção pelo CMV, como, por exemplo, as anemias, descritas no prontuário de 5 pacientes, e lesões herpéticas, descritas em 3 prontuários.

Tabela 7 – Principais achados clínicos indicativos de infecção ativa presente nos receptores após o transplante renal

Achados clínicos	N (%)
Disfunção renal	4 (25)
Mal estar geral	3 (18,8)
Diarreia	3 (18,8)
Dor epigástrica	2 (12,6)
Adinamia	1 (6,2)
Astenia, mialgia	1 (6,2)
Desidratação	1 (6,2)
Edema	1 (6,2)
TOTAL	16 (100)

Onde: N = frequência absoluta, % = frequência relativa.

Com relação às estratégias terapêuticas empregadas nos pacientes receptores após o transplante, observou-se o emprego predominante de Prednisona, Tacrolimo e Micofelonato sódico. As demais medicações utilizadas estão listadas na tabela 8.

Tabela 8 – Perfil terapêutico dos 89 receptores de transplante renal do período de 2010 a 2015: medicações utilizadas após transplante em valores absolutos e percentuais

Medicação utilizada	N	%
Tacrolimo	84	94,4
Prednisona	88	98,9
Micofenolato sódico	61	68,5
Micofenolato mofetil	20	22,5
Azatioprina	11	12,3
Timoglobulina	7	7,8
Ciclosporina	4	4,5
Everolimo	3	3,4
Rituximab	1	1,1
Imunoglobulina	1	1,1

Onde: N = frequência absoluta, % = frequência relativa.

Um total de 18 (dezoito) pacientes fizeram uso de terapia para tratamento de infecção ativa por CMV após o transplante e em todos a medicação utilizada foi o Ganciclovir. A via de administração era endovenosa e o tempo de tratamento foi 21 dias. Com relação à terapia profilática, 9 (nove) pacientes fizeram uso de medicação profilática ou preventiva para CMV e a medicação utilizada também foi o Ganciclovir. Não foram encontrados registros de utilização de outra medicação para tal fim, como valganciclovir ou aciclovir.

6. DISCUSSÃO

De acordo com os resultados encontrados, a maioria dos receptores de transplante renais são homens (68,5%), dado que também foi observado na literatura que aponta que os índices de prevalência e incidência de pacientes em tratamento de doença renal crônica terminal tendem a serem maiores entre os homens, fazendo-se necessário um maior número de transplantes neste grupo populacional. Isso se dá, pois vários fatores de risco para doença renal crônica tem maior incidência na população masculina, sendo os principais: tabagismo, hipertensão arterial sistêmica antes dos 50 anos, diabetes mellitus e hiperplasia de próstata (BRANDÃO et al, 2010; SIVIERO; MACHADO; RODRIGUES, 2013). Em contrapartida, dentre os doadores, houve mais mulheres (40%) do que homens (35%), com a particularidade de que em 25% dos doadores o sexo não foi informado no prontuário. Isso ocorreu principalmente pela existência de doadores cadavéricos, que não tinham as fichas completas. Este resultado é de acordo com a literatura, a qual refere uma maior quantidade de doadores do sexo feminino. É apontada um fator sociocultural que demonstra que as mulheres têm mais predisposição para doarem seus órgãos, quanto pelo fato dos homens terem maior propensão a hipertensão ou doença cardíaca isquêmica, resultando na inadequação desses como doadores (PUOTI et al; 2016).

Com relação à idade, a faixa etária entre 40 e 49 anos foi a que teve o maior número tanto de doadores (30%) quanto de receptores (32,6%) o que condiz com achados da literatura. O estudo de Requião-Moura e colaboradores (2015), por exemplo, traz uma média de idade de 45,4 anos para receptores e 38,8 anos para doadores. Sabe-se que a taxa de filtração glomerular diminui conforme o avançar da idade, fato que associado a maior presença de doenças crônicas na população idosa que também são fatores de risco para doença renal crônica, como diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica, fazendo com que a prevalência de doença renal crônica terminal tenha um crescimento diretamente proporcional a idade. Por outro lado, a probabilidade de sobrevivência de 5 anos para o paciente e para o enxerto são mais baixas entre os receptores de transplante renal com idade ≥ 65 anos, em comparação com aqueles com idade entre 35-49 anos (pacientes: 67.2% vs. 89.6%; enxerto: 60.9% vs. 75,4%, respectivamente), o que justificaria a maior prevalência de transplantes renais na faixa etária entre 40-49 anos mesmo existindo uma maior quantidade de pacientes acima dos 60 anos com doença renal crônica terminal (TONELLI; RIELLA, 2014).

No que se refere à procedência, tanto doadores quanto receptores, vieram de mais de 20 cidades distintas, todas do estado de Goiás. Encontrou-se que para doadores e receptores a procedência é principalmente da macrorregião de saúde Centro-Oeste, que inclui os municípios de Goiânia, Trindade, Iporá e Inhumas. Segundo a Secretaria da Saúde do Estado de Goiás, existem 4 hospitais que realizam transplante renal pelo SUS em Goiás e todos estão localizados na cidade de Goiânia: o Hospital e Maternidade Jardim América, o Hospital das Clínicas Santa Geneveva, o Hospital Geral de Goiânia e a instituição onde foi realizado este estudo, a Santa Casa de Misericórdia de Goiânia. Portanto, as variadas procedências justificam-se pelo fato de no Estado de Goiás serem realizados transplantes apenas na capital Goiânia. Não foi encontrado na literatura dados concretos com relação a procedência, especialmente no estado de Goiás, nem estudos que apontem a quantidade de atendimentos e a procedência dos pacientes nas outras 3 instituições que realizam transplantes renais no Estado (SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DE GOIÁS, 2017b).

Além de dados sociodemográficos, também foi traçado o perfil sorológico detalhado do grupo pesquisado. Nos prontuários analisados observou-se a presença das sorologias para CMV, EBV, sífilis, toxoplasmose, HIV, HTLV, chagas e hepatite B e C. Algumas sorologias não foram reagentes em nenhum indivíduo são elas: CMV-IgM, HIV (IgM e IgG), HTLV (IgM e IgG), VDRL (IgM e IgG), IgM e HbsAg para hepatite B, toxoplasmose-IgM, EBV-IgM e Chagas. Por outro lado, algumas sorologias se destacaram quanto a soroprevalência, sendo elas toxoplasmose-IgG, EBV-IgG, Anti-Hbs e CMV-IgG. Segundo Westphal et al. (2016), sorologia para HIV e HTLV, principalmente quando proveniente do doador, contraindicam o transplante, o que justificaria a ausência de pacientes com sorologia reagente para estes vírus. Enquanto as outras (sífilis, hepatite B, chagas, toxoplasmose, EBV e CMV) apenas requerem tratamento profilático e/ou monitoramento e tratamento da doença aguda pós transplante.

A soroprevalência de IgG anti-toxoplasmose reagente encontrada neste estudo (68,5%) foi baixa quando comparada a outros estudos no Brasil em que se chega a encontrar até 88% de soroprevalência. Contudo, a maioria dos estudos tratam da soroprevalência na população geral, não foram encontrados estudos que avaliem esta soroprevalência especificamente em receptores e doadores de transplantes renais, apenas estudos que avaliam outros grupos populacionais (ENGROFF, 2014). Também não foram encontrados dados brasileiros que correlacionassem transplante renal e soroprevalência de anticorpos para EBV, apenas estudos que avaliam a soroprevalência de EBV em outras populações, como no estudo de Kuschnaroff

et al. (2007) encontrando resultados de soroprevalência próximos de 100% em doadores de sangue e indivíduos com AIDS. No presente estudo, encontrou-se sorologia reagentes para EBV em 69% da população total (receptores e doadores), que comparando ao trabalho sobrecitado é uma prevalência baixa, principalmente se levar em conta que seria uma população com características semelhantes a população do presente estudo. Segundo recomendações de Westphal et al. (2016) o resultado da sorologia tanto para toxoplasmose quanto para EBV é útil para a adoção de medidas preventivas pós-transplante, especialmente em casos de doadores soropositivos com receptores soronegativos.

A análise do perfil sorológico também inclui a pesquisa de antígenos para hepatite B e C. A possibilidade de transmissão de HBV pelo transplante de órgãos sólidos, incluindo o transplante renal, depende do status sorológico do doador e do receptor (TSAI, et al. 2010). Dentre os receptores, 62,9% possuem anticorpos Anti-Hbs reagentes, logo se configuram como imunes, seja pela vacinação ou pela infecção previa seguida de cura. Este dado vai de acordo com achados da literatura, em um estudo canadense feito com mais de 2455 receptores de transplantes de órgãos sólidos constatou-se que a prevalência de vacinação por HBV foi maior em transplantados renais justificando pelo tempo relativamente prolongado de espera e preparo para o transplante. Outra inferência possível é que como a todos os doadores são HbsAg não reagentes e a maioria dos receptores já são imunizados (62,9%), espera-se risco reduzido para transmissão de hepatite B. Em relação à sorologia para hepatite C, 99,2% da população analisada, incluindo receptores e doadores, teve sorologia não reagente para HCV. Para os doadores este resultado é esperado, uma vez que a positividade do anti-HCV nos doadores pode contraindicar o transplante, especialmente se o receptor por anti-HCV não reagente (BURTON, et al. 2016).

Com relação à soroprevalência de CMV, foco principal desta pesquisa, no total de 129 indivíduos da amostra pesquisada (doadores cadavéricos, doadores não cadavéricos e receptores), 94,6% apresentaram anticorpos IgG reagentes para CMV, o que é corroborado pela literatura. Neste estudo, especificamente entre os receptores, a soroprevalência foi de 96,6%, enquanto entre os doadores (cadavéricos e não cadavéricos) foi de 90%. Resultado muito semelhante a estudos como o de Souza et al. (2010) realizado em Santa Catarina que encontrou IgG Anti-CMV em 96,4% da amostra de 1045 doadores de sangue e como o de Matos (2010) realizado no Estado da Bahia com 636 doadores de sangue que encontrou 87,9% de soroprevalência.

Esta taxa de soroprevalência elevada para CMV se deve a vários fatores, um deles se dá pelo fato do estudo ter sido realizado no Brasil e em uma população que em sua maioria apresenta como município de procedência cidades interioranas. Este fato concorda com a literatura que refere uma maior ocorrência de infecção por CMV em países da África, Ásia e da América Latina, habitação rural e status socioeconômico baixo (MENDRONE JUNIOR, 2010; PAWELEC et al., 2012; GLEZ et al., 2013; GKRAKIA-KLOTSAS et al., 2013). Outro fator que influencia nesta taxa é a idade da amostra. Turner et al. (2012) afirmam que a soroprevalência para CMV aumenta com a idade e Glez et al. (2013) reafirmaram tal fato em seu estudo mostrando quão significativa é esta diferença entre as idades, obtendo em crianças de 1 a 4 anos uma taxa de 62,4% e em adultos acima de 20 anos até 97%.

Nesta pesquisa, um total de 21 (vinte e um) receptores foram diagnosticados com infecção ativa por CMV após o transplante, seja por reativação (se receptor já IgG reagente para CMV) ou por nova infecção (se receptor IgG não reagente para CMV e doador reagente). Para confirmação de infecção ativa por CMV em pacientes transplantados renais é necessária a realização de sorologia com detecção de IgG e/ou IgM específicos para CMV, devido ao seu diagnóstico clínico ser inespecífico, especialmente em imunossuprimidos (MENDRONE JÚNIOR, 2010; OLIVEIRA et al., 2011). De acordo com a análise dos prontuários, as sorologias específicas pós-transplante foram feitas nos receptores transplantados que apresentaram quadro clínico que sugerisse provável infecção, como queda do estado geral, febre, adinamia, disfunção renal e diarreia. Poucos foram os receptores encontrados com sinais de infecção ativa após o transplante renal, dos 21 (vinte e um) pacientes com infecção confirmada, apenas 12 (doze) tiveram sinais e sintomas relatados em prontuários, os outros 9 (nove) não tinham descrição, que pode ser por não ter sido relatado no prontuário/ pela construção incompleta do prontuário ou pela ausência de sintomatologia (SILVA, TAVARES-NETO, 2007; TONELLO, NUNES, PANARO, 2013).

No que se refere ao presente estudo, foram encontradas limitações quanto a análise clínica dos pacientes com possível infecção ativa por CMV, visto que os registros da sintomatologia nos prontuários eram insuficientes. Isso possivelmente justifica os achados divergentes com a literatura encontrada, especialmente no que se refere à ausência de registros de febre nos pacientes suspeitos da infecção oportunista em situação posterior ao transplante renal (SILVA, TAVARES-NETO, 2007; TONELLO, NUNES, PANARO, 2013). Somando isso ao fato da clínica da infecção ser inespecífica, pacientes em infecção ativa por CMV podem

não ter tido o quadro clínico corretamente registrado em prontuário, o que prejudica o estudo de soroprevalência da população dos receptores após o transplante (REQUIÃO-MOURA; MATOS; SILVA, 2015).

Nesta pesquisa observou-se que os principais sinais/sintomas descritos foram disfunção renal (22,3%), mal estar geral (18,8%) e diarreia (18,8%). A disfunção renal, evidenciada por elevadas concentrações séricas de creatinina, e a adinamia também foram achados evidentes nos registros dos pacientes analisados e de importância para o quadro clínico de CMV no estudo de Kute et al. (2012). Já no estudo de Cordero et al. (2012), os principais sintomas evidenciados foram alterações de estado geral, como adinamia e mal estar geral (21%), e diarreia (16%).

Apesar da febre ter sido apontada como sendo o sintoma mais comum e o mais importante na determinação de prognóstico da infecção por CMV nos estudos de Pour-Reza-Gholi et al. (2005) e de Cordeiro et al. (2012), não foram encontrados registros nos prontuários descrição desta sintomatologia associada com provável infecção por CMV.

Durante a análise dos prontuários, também observou-se a descrição de anemia e lesões herpéticas nos receptores, contudo, acredita-se que tais achados possam ser relacionados a efeitos adversos da terapia imunossupressora (TIZO; MACEDO, 2015).

Apesar do estudo de Simon et al. (2016) evidenciar maior número de infecções secundárias após transplante, especialmente devido a terapia imunossupressora, não foram encontrados achados de infecções oportunistas associadas a CMV, como bacteremia, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, infecções fúngicas invasivas ou hepatite C. Também não foram encontradas afecções cardiovasculares, como estenose e trombose vascular, associada a CMV, como encontrado em estudo de Kute et al. (2012).

Observou-se que uma das terapias mais empregadas, visando a imunossupressão no pós transplante renal, são os inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), principalmente o Tacrolimo, sendo tal dado similar ao encontrado por Kaplan, Qazi e Wellen, (2014), que considera esses imunossupressores como os mais potentes na prevenção de rejeição aguda pós transplantes de órgãos sólidos e com menor risco de desenvolvimento de infecção por CMV.

Na amostra estudada foi evidenciado o uso frequente de agentes depletivos de células T, uma das variadas terapias utilizadas para evitar a rejeição do enxerto. Esses medicamentos

são imunossupressores que interferem na transcrição de citocinas e, conseqüentemente, inibe a proliferação de linfócitos T, sendo o mais utilizado o Micofenolato Sódico. É recomendado o uso associado de ciclosporina ou corticosteroides a essa classe de imunossupressores. (ISSA; FISHMAN, 2008). No presente estudo foi constatado o uso do Micofenolato Mofetil como agente antilinfocitário, o qual possui o mesmo mecanismo de ação do Micofenolato Sódico. Além disso, foi encontrado que a maioria dos transplantados, 98,9%, fez uso de corticosteroides, sendo a Prednisona o fármaco mais utilizado. Já o uso da ciclosporina foi demonstrado em apenas uma pequena parcela, 4,5%, entre os transplantados. Logo, pouco se diferiu do que foi encontrado na literatura.

Entre os pacientes investigados, 12,3% fizeram uso do imunossupressor Azatioprina, usado na prevenção da rejeição do aloenxerto. Azatioprina, é um imunossupressor que antagoniza o metabolismo das purinas e pode inibir a síntese de DNA e RNA, também podendo interferir no metabolismo celular e inibir o processo de mitose. De acordo com GARCIA et al. (2004), a associação da Azatioprina com corticosteroides, foi muito utilizada até a década de 80. No entanto, no estudo de Pacheco et al. (2008), notou-se que o esquema terapêutico com essa associação de imunossupressores não dispunha de uma monitorização sanguínea adequada, tendo como principal efeito adverso a mielotoxicidade, sendo responsável por um grande número de rejeições agudas. Isso pode justificar o uso reduzido deste imunossupressor nos pacientes analisados neste estudo. É importante ressaltar que não foram encontrados nos prontuários analisados, efeitos colaterais diretamente relacionados a Azatioprina.

A Timoglobulina (imunoglobulina anti-timócitos de coelho) foi utilizada por 7,8% dos pacientes. O esquema de base terapêutico utilizando o imunossupressor Timoglobulina induz a imunossupressão em pacientes pós transplante renal por reduzir a incidência da rejeição aguda, função retardada do enxerto, falência tardia e perda do enxerto, por atenuar, por exemplo, a injúria isquemia-reperfusão em rins transplantados (ISSA; FISHMAN, 2008; OLIVEIRA et al., 2011). O estudo randomizado de Hernandez et al. (2007), onde comparou-se diferentes regimes de imunossupressão utilizados após transplante renal (grupo A fez uso de Timoglobulina, Azatioprina, Ciclosporina e corticoides; grupo B Ciclosporina, anticorpos monoclonais (Basiliximab), Micofenolato Mofetil e corticoides; e grupo C anticorpos monoclonais (Basiliximab), Tacrolimo, Monofenolato Mofetil e corticoide), observou que, apesar de todos os grupos terem alguma incidência de doença por CMV após o transplante, o grupo A apresentou um maior número de pacientes infectados por CMV, o que foi atribuído

principalmente ao uso de imunoglobulina anti-timocito de coelho e Ciclosporina. Portanto, é coerente o fato de nenhum paciente no presente estudo ter feito uso desta associação e o uso de imunoglobulina anti-timocitos de coelho ter sido bastante reduzida. Outro estudo, no entanto, demonstrou que, o tempo necessário para que instale a infecção por CMV e a incidência da infecção após terapia com imunoglobulina anti-timócitos de coelho depende do tipo e da dosagem, das características sorológicas para CMV do doador e do receptor e se foi ou não utilizado antivirais como medida profilática para CMV (ISSA; FISHMAN, 2008).

Identificou-se que 18 (dezoito) pacientes, entre os analisados, fizeram o uso da terapia para tratamento da infecção ativa por CMV com Ganciclovir endovenosa por 21 dias. A medicação, a via e o tempo de tratamento utilizados estão de acordo com os achados nos estudos de Ramanan e Razonable (2013) e Requião-Moura, Matos e Silva (2015), onde foi descrito que caso ocorra a comprovação da infecção pelo CMV em pacientes pós transplante de órgãos sólidos, o tratamento é feito principalmente com Ganciclovir endovenoso (5mg/kg a cada 12 horas) por 14 a 28 dias; e em pacientes assintomáticos ou com doença sem critérios de gravidade, pode ser tratado pelo mesmo período com Valganciclovir via oral (900 mg duas vezes ao dia), contudo, as doses destes medicamentos podem variar de acordo com a função renal do paciente. A decisão pelo tratamento ocorre quando se faz a monitorização da viremia, seja por testes como a reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR) ou ensaio de antigenemia pp65, e a viremia apresenta resultado positivo para o CMV (OWERS et al., 2013; RAMANAN; RAZONABLE, 2013).

Em relação à terapia preventiva para CMV em receptores de transplantes, foi verificado o uso de Ganciclovir como profilaxia universal. Na estratégia da terapia preventiva para o CMV, o ideal é realizar uma monitorização sistemática da viremia dos pacientes em intervalos regulares, geralmente semanais, por um período normalmente de até três meses após o transplante, resultando em tratamento com Ganciclovir endovenoso ou Valganciclovir para pacientes com viremia positiva. Dessa forma, a infecção pelo CMV é detectada de forma precoce e torna possível a prevenção da progressão da doença (RAMANAN; RAZONABLE, 2013). Verificou-se que apenas 9 (nove) pacientes fizeram o uso da terapia preventiva e dados sobre monitorização da viremia não foram encontrados em nenhum prontuário. As vantagens da terapia preventiva são a redução da ocorrência de intoxicações medicamentosas e dos gastos com medicamentos; desenvolvimento de uma imunidade celular específica para o CMV e consequente redução da incidência de infecção tardia por CMV pós-transplante; e menor risco

de rejeição ao aloenxerto (PRZYBYLOWSKI, et al. 2004; RAMANAN; RAZONABLE, 2013; SIMON et al., 2016). Diante disso, questiona-se se o uso da profilaxia não deveria ter sido mais empregada entre os 89 receptores de transplantes renais IgG positivo.

7. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos, conclui-se que as características da soroprevalência de CMV tanto de doadores, quanto receptores de transplante renal na unidade hospitalar em que foi realizada esta pesquisa, pouco difere da encontrada na literatura. O perfil sociodemográfico demonstra uma população, em sua maioria, do sexo masculino na faixa etária de 40 a 49 anos e de procedência heterogênea. Com relação ao perfil sorológico, além do CMV-IgG reagente, anticorpos para toxoplasmose, hepatite B e EBV foram encontrados na maioria dos indivíduos. A soroprevalência de CMV foi elevada, tanto em doadores (88,8%), quanto em receptores (98,6%), taxa que associa-se ao status socioeconômico baixo, habitação rural e idade elevada. Recomenda-se que a partir desse perfil sejam traçadas estratégias para diminuir o risco de desenvolvimento de complicações, principalmente para os receptores suscetíveis.

No que se refere a estratégia terapêutica e preventiva para CMV, apenas 9 pacientes encontrados recebeu a profilaxia, mesmo com um grupo de 86 (96,6%) pacientes receptores de transplante renal com sorologia IgG positiva. Desta forma, recomenda-se maior cobertura dos pacientes com sorologia reagente a partir da terapêutica preventiva. Isso criaria maior imunidade celular específica para o CMV e consequente redução da infecção tardia por CMV pós-transplante, resultando em menores riscos de rejeição ao aloenxerto. Quanto a infecção ativa pós-transplante, houve uma discrepância quanto aos achados na literatura pelo fato da clínica ser inespecífica e da pesquisa ter se baseado na análise da descrição de prontuários. Sintomas encontrados, como mal estar geral e diarreia, poderiam não estar necessariamente correlacionados com a infecção ativa por CMV, necessitando de uma confirmação por sorologia IgM específica para esse agente etiológico. Assim, sugere-se melhor descrição clínica da evolução dos pacientes pós-transplantados, assim como confirmação sorológica dos casos suspeitos.

8 . REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ÂSBERG, A. et al. Effects of the Intensity of Immunosuppressive Therapy on Outcome of Treatment for CMV Disease in Organ Transplant Recipients. **American Journal of Transplantation**, v. 102010, n. 10, p. 1881-1888. 2010.

AVERY, R. Update in management of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 21, p. 433-437. 2008.

BRANDÃO, AA. et al. HAS: conceituação, epidemiologia e prevenção primária. **J. Bras. Nefrol.** São Paulo, v.32, n.1, setembro. 2010.

BURTON, C.E. et al. Hepatitis B and C serologic profiles of Canadian organ donors and recipients: retrospective 10-year review at a single center. **Transpl Infect Dis.** v. 18, p. 520–528. 2016.

CALDÉS, A. et al. Sequential treatment of cytomegalovirus infection or disease with a short course of intravenous ganciclovir followed by oral valganciclovir: efficacy, safety and pharmacokinetics. **Transpl Infect Dis.** p. 204-212. 2010.

CONDE-GLEZ C. et al. Seroprevalences of varicella-zoster virus, herpes simplex virus and cytomegalovirus in a cross-sectional study in Mexico. **Vaccine**, v. 31, p. 5067–5074. 2013.

CORDERO, E. et al. Cytomegalovirus Disease in Kidney Transplant Recipients: Incidence, Clinical Profile, and Risk Factors. **Transplantation Proceedings**, v. 44, p. 694 –700. 2012.

ENGROFF P, et al. Soroepidemiologia de *Toxoplasma gondii* em idosos atendidos pela Estratégia Saúde da Família, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 8, p. 3385-3393, agosto. 2014.

GARCIA, S. C. et al. Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão. **J. Bras. Patol. Med. Lab**, vol 40, n. 6, p. 393-401. 2004.

GATAULT, P. et al. CMV Infection in the Donor and Increased Kidney Graft Loss: Impact of Full HLA-I Mismatch and Posttransplantation CD8+ Cell Reduction. **American Journal of Transplantation**, v. 13, p. 2119-2129. 2013.

GKRANIA-KLOTSAS, E. et al. Higher Immunoglobulin G Antibody Levels Against Cytomegalovirus Are Associated With Incident Ischemic Heart Disease in the Population-Based EPIC-Norfolk Cohort. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 206, p. 1897–903. 2012.

GKRANIA-KLOTSAS, E. et al. Seropositivity and Higher Immunoglobulin G Antibody Levels Against Cytomegalovirus Are Associated With Mortality in the PopulationBased European Prospective Investigation of Cancer–Norfolk Cohort. **Clinical Infectious Diseases**, v. 56, n.10, p. 1421-7. 2013.

GRIFFITHS, P. D.; MAHUNGU, T. Why CMV is a candidate for elimination and then eradication. **Journal of Virus Eradication**, v. 2, p. 131–135. 2016.

HALIM, M. A. et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Versus Standard-Dose Valganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in Intermediate-Risk Kidney Transplant Recipients. **Experimental and Clinical Transplantation**. 2016.

HERNÁNDEZ, D. et al. Randomized Controlled Study Comparing Reduced Calcineurin Inhibitors Exposure Versus Standard Cyclosporine-Based Immunosuppression. **Transplantation**, v. 84, n. 6, setembro. 2007.

HODSON, E. M. et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2, n. CD003774. 2013.

ISSA, N. C.; FISHMAN, J. A. Infectious Complications of Antilymphocyte Therapies in Solid Organ Transplantation. **Clin Infect Dis**, v. 48, n. 6, p. 772-86, mar. 2009.

JASKULA, E. et al. Anti-CMV-IgG Positivity of Donors Is Beneficial for alloHSCT Recipients with Respect to the Better Short-Term Immunological Recovery and High Level of CD4+CD25high Lymphocytes. **Viruses**, v. 7, p. 1391-1408. 2015.

JUNQUEIRA, J. J. M. et al. Citomegalovírus: Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento. **NewsLab**, v. 86. 2008.

KANTER, J. et al. Cytomegalovirus Infection Renal Transplant Recipients: Risk Factors and Outcome. **Transplantation Proceedings**, v. 41, p. 2156–2158. 2009.

KAPLAN, B.; QASI, Y.; WELLEN, J. R. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. **Transplantation Reviews**, v. 28, p. 126–133. 2014.

KORNDEWAL, M. J et al. Cytomegalovirus infection in the Netherlands: Seroprevalence, risk factors, and implications. **Journal of Clinical Virology**, v. 63, p. 53–58. 2015.

- KUMAR, V; ABBAS, A. K; FAUSTO, N. **Robbins & Cotran: Patologia -Bases Patológicas das Doenças**. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2005.
- KUSCHNAROFF, TM. et al. Prevalência da infecção pelo vírus Epstein-Barr em voluntários doadores de sangue e indivíduos com AIDS na cidade de São Paulo. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo**, v. 52, n. 1, p. 8-13. 2007.
- KUTE, V. B. et al. Post-Renal Transplant Cytomegalovirus Infection: Study of Risk Factors. **Transplantation Proceedings**, v. 44, p. 706 –709. 2012.
- LE PAGE, A. et al. Clinical Aspects of Cytomegalovirus Antiviral Resistance in Solid Organ Transplant Recipients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 56, n. 7, p. 1018-29. 2013.
- LEVINSON, W. **Microbiologia médica e imunologia**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2016.
- LI, H. et al. Chronic CMV infection in older women: Longitudinal comparisons of CMV DNA in peripheral monocytes, anti-CMV IgG titers, serum IL-6 levels, and CMV pp65 (NLV)-specific CD8+ T-cell frequencies with twelve year follow-up. **NIH: Exp Gerontol**, n. 01, junho. 2015.
- MANUEL, O. et al. Assessment of Cytomegalovirus-Specific Cell-Mediated Immunity for the Prediction of Cytomegalovirus Disease in High-Risk Solid-Organ Transplant Recipients: A Multicenter Cohort Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 56, n. 6, p.817-824, nov. 2012.
- MARIGUELA, V. C. **Detecção de Citomegalovírus em pacientes com retocolite ulcerativa idiopática e neoplasia colorretal**. 2005. 69f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2005.
- MATOS, S. B. et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among healthy blood donors in Bahia State, Brazil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v. 32, n. 1, p. 45-9. 2010.
- MCINTOSH, M.; HAUSCHILD, B.; MILLER, V. Human cytomegalovirus and transplantation: drug development and regulatory issues. **Journal of Virus Eradication**, v. 2, p. 143–148. 2016.
- MELLO, R. O. et al. Comparison between qualitative polymerase chain reaction and pp65 antifememia for the diagnosis of cytomegalovirus infection in immunosuppressed patients. **Rev HCPA**, v. 28, n. 1. 2008.

- MENDRONE JUNIOR, A. Prevalência da infecção pelo citomegalovírus: a importância de estudos locais. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São Paulo, v. 32, n. 1, fevereiro. 2010.
- MURRAY, P. R; ROSENTHAL, K. S; PFALLER M. A. **Microbiologia Médica.** 7ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- NOGUEIRA, Eliana et al. Clinical correlations of human cytomegalovirus strains and viral load in kidney transplant recipients. **International Immunopharmacology**, v. 9, n. 1, p.26-31, jan. 2009.
- OGUNJIMI, B. et al. Serology Indicates Cytomegalovirus Infection Is Associated With Varicella-Zoster Virus Reactivation. **Journal of Medical Virology**, v. 86, p. 812–819. 2014.
- OLIVEIRA, C. M. C. et al. Terapia de indução com timoglobulina versus anticorpo monoclonal anti- IL2R – Uma análise pareada em transplante renal com doador falecido. **JBT J Bras Transpl**, v. 14, p. 1495-1540. 2011.
- OLIVEIRA, F. L. et al. Infecção pelo citomegalovírus na gestação: uma visão atual. **Femina**, v. 39, n. 11, novembro. 2011.
- OLUSANYA, B. O. et al. Prevalence of a congenital cytomegalovirus infection in Nigeria: a pilot study. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 34, n. 3, março. 2015.
- OWERS, D. S. et al. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients (Review). **Cochrane Database Syst Rev**, v. 28, n. 2CD005133, fevereiro. 2013.
- PACHECO, M. N et al. Monitoração terapêutica da azatioprina: uma revisão. **J. Bras. Patol. Med. Lab**, vol.44, n.3, p.161-167. 2008.
- PAWELEC, G. et al. The impact of CMV infection on survival in older humans. **Current Opinion in Immunology**, v. 24, p. 507–511. 2012.
- POUR-REZA-GHOLI, F. et al. Signs and Symptoms of Cytomegalovirus Disease in Kidney Transplant Recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 37, p. 3056 –3058. 2005.
- PRZYBYLOWSKI, P. et al. The relevance of HLA antibody and a donor specific flow cytometry crossmatch to rejection and graft survival in cardiac allograft recipients. **Transplantation**, v. 78, n. 2, jul. 2004.

- PUOTI, F. et al. Organ transplantation and gender differences: a paradigmatic example of intertwining between biological and sociocultural determinants. **Biol Sex Differ**, v. 7, n 35. 2016.
- PUTTARAJAPPA, C. et al. Cytomegalovirus infection in high-risk kidney transplant recipients receiving thymoglobulin induction-a single-center experience. **Clin Transplant**, v. 30, n. 9, p. 1159-64, Sept. 2016.
- RADTKE, J. et al. Fewer cytomegalovirus complications after kidney transplantation by de novo use of mTOR inhibitors in comparison to mycophenolic acid. **Transplant Infectious Disease**, v. 18, n. 1, p.79-88, Feb. 2016.
- RAMANAN P., RAZONABLE R. R. Cytomegalovirus Infections in Solid Organ Transplantation: A Review. **Infect Chemother**, v. 45, n. 3, p. 260-271. 2013.
- REQUIÃO MOURA L. R., MATOS A. C., SILVA A. P. Infecção pelo citomegalovírus no transplante de rim: aspectos clínicos, manejo e perspectivas. **Einstein**, São Paulo, v.13, n.1, jan./mar. 2015.
- SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DE GOIÁS. **Central de transplantes**. Disponível em: <<http://www.saude.go.gov.br/page/40/central-de-transplantes-cncdo>>. Acesso em: 06 mai. 2017a.
- SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DE GOIÁS. **Regiões de saúde**. Disponível em: <<http://www.saude.go.gov.br/regioes-de-saude>>. Acesso em: 05 nov. 2017b.
- SHIHAB, F. et al. Focus on mTOR inhibitors and tacrolimus in renal transplantation: Pharmacokinetics, exposure–response relationships, and clinical outcomes. **Transplant Immunology**, v. 31, p. 22–32. 2014.
- SILVA, F.G., TAVARES-NETO, J. Avaliação dos Prontuários Médicos de Hospitais de Ensino do Brasil. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v.31, n.2, p.113-126, Fev. 2007.
- SIMON, P. et al. Two strategies for prevention of cytomegalovirus infections after liver transplantation. **World J Gastroenterol**, v. 22, n.12, p.3412-3417, mar. 2016.
- SISSIONS, J. G. P.; Wills, M. R. How understanding immunology contributes to managing CMV disease in immunosuppressed patients: now and in future. **Med Microbiol Immunol**, v. 204, p. 307–316. 2015.

- SIVIERO, P; MACHADO, CJ; RODRIGUES, RN. Doença Renal Crônica: um agravamento de proporções crescentes na população brasileira – **CEDEPLAR/UFMG – TD**, v. 467. 2013.
- SOUZA, M. A. et al. Seroprevalence of cytomegalovirus antibodies in blood donors in southern, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** Uberaba, v. 43, n. 4, Jul/Aug. 2010.
- TARASEWICZ, A; DEBSKA-SLIZIEN; A. RUTKOWSKI, B. Clinical Utility of QuantiFERON-Cytomegalovirus Test in Management of Kidney Transplant Recipients **Transplantation Proceedings**, v. 48, p. 1650-1653. 2016.
- THIYAGARAJAN, U. M.; PONNUSWAMY, A.; BAGUL, A. Thymoglobulin and Its Use in Renal Transplantation: A Review. **Am J Nephrol**, v. 37, p. 586–601. 2013.
- TIZO, J. M; MACEDO, L. C. Principais complicações e efeitos colaterais Pós-transplante renal. **Uningá Review**, v.24, n.1, p. 62-70, Out/Dez 2015.
- TONELLI, M; RIELLA, M. Doença renal crônica e o envelhecimento da população. **J Bras Nefrol**, v. 36, n.1, p.1-5. 2014.
- TONELLO, I. M. S., NUNES, R. M. S., PANARO, A. P. Prontuário do paciente: a questão do sigilo e a lei de acesso à informação. **Inf. Inf. Londrina**, v. 18, n.2, p. 193-210, Maio/Ago 2013.
- TURNER, J. E. et al. Rudimentary signs of immunosenescence in Cytomegalovirus-seropositive healthy young adults. **AGE**, v. 36, p. 287–297. 2014.
- TSAI, M et al. Hepatitis B virus infection and renal transplantation. **World J Gastroenterol**, v. 16, n. 31, p. 3878–3887, Agosto. 2010.
- WESTPHAL, G. A. et al. Diretrizes para avaliação e validação do potencial doador de órgãos em morte encefálica. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 28, n. 3, p. 220-255. 2016.

APÊNDICES**APÊNDICE I – Instrumento de Coleta de Dados**

Nº _____

Doador () Receptor ()

DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS:

Sexo: M() F()

Idade: _____ Estado Civil: _____ Profissão:

Município _____ Bairro _____ Área Urbana () Área Rural ()

PERFIL SOROLÓGICO:

CMV: IgM () IgG ()

HIV: IgM () IgG ()

HTLV: IgM () IgG ()

VDRL: IgM () IgG ()

Toxoplasmose: IgM () IgG ()

Hepatite B: HbsAg () Anti-Hbs () Anti Hbc Total () Anti Hbc IgM ()

Hepatite C: Anti – HCV ()

EBV: IgM () IgG ()

Doença de Chagas: SR () SNR ()

DADOS CLÍNICOS:

Sinais e sintomas dos receptores diagnosticados com infecção ativa após o transplante renal:

Febre persistente () Adinamia () Queda do estado geral ()

Dor nas panturrilhas () Mal estar geral () Disfunção renal ()

Dor epigástrica importante () Inapetência () Anemia ()

Outros sinais e sintomas:

PERFIL TERAPÊUTICO:

Tratamento imunossupressor:

Tacrolimo () Sirolimo () Micofenolato mofetil ()

Prednisona ()

Ciclosporina () Everolimo () Micofenolato sódico ()

Outros _____

Terapia profilática ou preventiva para CMV dos receptores de transplante renal:

Ganciclovir () Valganciclovir () Outros _____

ANEXOS

ANEXO I - Parecer de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da UniEvangélica



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SOROPREVALÊNCIA DE CMV NO TRANSPLANTE RENAL EM UMA UNIDADE HOSPITALAR NO MUNICÍPIO DE GOIÂNIA - GO

Pesquisador: Ângela Alves Viegas

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61932416.1.0000.5076

Instituição Proponente: ASSOCIACAO EDUCATIVA EVANGELICA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.918.688

Apresentação do Projeto:

Conforme os documentos PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_824523.pdf e PROJETO_CMV_transplante_renal_PRONTO_Santa_Casa.docx:

INTRODUÇÃO - Apesar dos notáveis avanços em seu diagnóstico, prevenção e tratamento, o Citomegalovírus (CMV) pertencente a subfamília Betaherpesviridae continua a ter um tremendo impacto para pacientes transplantados de órgãos sólidos. Portanto, ainda é necessário reduzir as possíveis consequências de resultados positivos de pacientes infectados pelo CMV quando transplantados. Enquanto a maioria das infecções em indivíduos imunocompetentes é benigna e autolimitada, a infecção pelo CMV é uma importante causa de morbidade e mortalidade em indivíduos com a função imunológica subdesenvolvida ou imunocomprometidos, incluindo receptores de transplantes (REQUIÃO-MOURA; MATOS; SILVA, 2015). MATOS; SILVA, 2015; GATAULT et al., 2013). O risco aumentado de infecção por CMV em pacientes transplantados de órgãos sólidos tem levado ao uso de profilaxia antiviral a fim de prevenir o aparecimento de sintomas relacionados à infecção pelo vírus (HODSON et al., 2013). A incidência de até 60% de CMV após transplante é reduzida para 5 a 30% na presença de esquema profilático, dependendo do regime e da sorologia para CMV do doador e receptor (HALIM et al., 2016). A incidência da

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 75.083-515
 UF: GO Município: ANAPOLIS
 Telefone: (62)3310-6736 Fax: (62)3310-6636 E-mail: cep@unievangelica.edu.br



infecção pelo CMV e desenvolvimento da doença também depende do tipo de órgão transplantado (RAMANAN; RAZONABLE, 2013). As medicações antivirais utilizadas na profilaxia podem ser administradas na forma intravenosa (ganciclovir, aciclovir, imunoglobulinas), mas são mais comumente administradas uma vez por dia de forma oral, tendo melhores biodisponibilidades orais o valganciclovir e o valaciclovir (HODSON, 2013). Como exemplo, a forma oral de ganciclovir possui baixa disponibilidade oral, o que leva a preferência do uso de valganciclovir oral, um profármaco com melhor biodisponibilidade e com eficácia semelhante ao ganciclovir IV (LE PAGE, 2013). Por toda essa complexidade, possibilidades de manejo e alta prevalência de infecção por CMV na população em geral, conhecer a soroprevalência do CMV no transplante renal no município de Goiânia-GO, especialmente nas unidades hospitalares competentes para a realização de transplantes, permitirá identificar o risco de desenvolvimento de complicações graves principalmente para os pacientes suscetíveis.

METODOLOGIA PROPOSTA

O presente estudo é de natureza observacional, descritiva, retrospectiva, de caráter epidemiológico, com abordagem qualiquantitativa. O método a ser utilizado baseia-se na pesquisa descritiva, onde as informações avaliadas serão coletadas a partir das fichas ambulatoriais e prontuários de internação contendo informações dos pacientes permitindo uma avaliação retrospectiva do histórico dos pacientes doadores e receptores vivos de transplante renal em uma unidade hospitalar conveniada de médio porte e alta complexidade, Hospital Santa Casa de Misericórdia, em Goiânia-GO. O hospital em questão é uma referência para cidade de Goiânia, assim como para todo o estado de Goiás no atendimento a pacientes que necessitam de transplantes. Os prontuários analisados irão envolver todos os pacientes doadores e receptores de transplante renal em que o transplante tenha ocorrido neste Hospital nos anos de 2010 a 2015. Através de consulta básica ao setor responsável pela realização dos transplantes do Hospital em questão, foi concedida uma estimativa de 400 transplantes renais realizados no decorrer do período que será analisado pela pesquisa, correspondendo, entre doadores e receptores, à 800 pacientes.

A coleta de dados só começará após a liberação pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA e do hospital em questão. As fichas ambulatoriais e prontuários de internação serão manuseados apenas pelos pesquisadores. A coleta de dados será realizada conforme o cronograma e será feita com o preenchimento de um instrumento estruturado para essa finalidade. O instrumento de coleta de dados buscará identificar as

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 75.083-515
 UF: GO Município: ANAPOLIS
 Telefone: (62)3310-8736 Fax: (62)3310-8636 E-mail: cep@unievangelica.edu.br



características sócio-demográficas (faixa etária, sexo, residência, profissão, estado civil), do perfil clínico-laboratorial (perfil sorológico: IgG/IgM para CMV, Hepatite B e C, HIV, HTLV, VDRL, Toxoplasmose; e dados clínicos: sinais e sintomas dos receptores diagnosticados com infecção ativa após transplante renal) e perfil terapêutico (tratamento imunossupressor, terapia profilática ou preventiva para CMV dos receptores de transplante renal), de acordo com o grupo de pacientes estudados.

Critério de Inclusão: O critério para selecionar as fichas ambulatoriais e prontuários de internação que serão analisadas na pesquisa, ou seja, de inclusão na amostra, tem por fundamento serem de doadores e receptores de transplante renal ocorrido entre os anos de 2010 a 2015 no hospital Santa Casa de Misericórdia no município de Goiânia-GO e que tenham informações clínico-laboratoriais, assim como características sócio-demográficas e estratégias terapêuticas.

Critério de Exclusão: Prontuários de pacientes transferidos para esta unidade hospitalar e que porventura esteja incompleto inviabilizando a obtenção de dados para a análise das variáveis selecionadas para o projeto, ou que por outra razão não atenda às condições de inclusão, não participarão da pesquisa.

METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS: Após a coleta, os dados serão tabulados e analisados estatisticamente para uma melhor compreensão do número de casos soropositivos para CMV, e suas características, encontrados no local do estudo. Para a análise estatística utilizaremos o Statistic Package for Social Sciences 17.0 for Windows (SPSS 17.0 para Windows). Os resultados serão apresentados em valores absolutos e percentuais, através de tabelas e gráficos.

DESFECHO PRIMÁRIO: Com a realização da revisão de literatura e, futuramente, com a coleta dos dados deste estudo, espera-se melhor compreensão do perfil epidemiológico da infecção pelo CMV em doadores e receptores de transplante renal no município de Goiânia-Go, no qual acredita-se que seja encontrado um número alto de sorologias positivas para CMV com desenvolvimento de infecção ativa nos pacientes de maior risco e/ou de acordo com o protocolo de tratamento imunossupressor, uso ou não de profilaxia com antivirais e sua eficácia e características clínicas do paciente.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO - Descrever as características da soroprevalência de CMV em pacientes

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 75.083-515
 UF: GO Município: ANAPOLIS
 Telefone: (62)3310-8736 Fax: (62)3310-8636 E-mail: cep@unievangelica.edu.br



doadores e receptores de transplante renal em uma unidade hospitalar do município de Goiânia-GO, nos anos de 2010 a 2015. Objetivo Secundário - Identificar as características sócio-demográficas e perfil clínico-laboratorial dos doadores e receptores de transplante renal; descrever a soroprevalência de CMV em doadores e receptores de transplante renal; investigar as estratégias terapêuticas empregadas no transplante renal e preventivas para CMV e relacionar a infecção ativa por CMV com as características clínicas do grupo de pacientes estudados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS: Em relação aos riscos para os pacientes pesquisados, o projeto utilizará apenas as fichas ambulatoriais e prontuários de internação dos pacientes, portanto não entraremos em contato direto com nenhum paciente. Logo, o risco para os pacientes se constituirá na violação da confidencialidade das informações contidas nesses registros e como utilizaremos tais informações. Tal risco será totalmente minimizado, pois garantiremos o sigilo total de qualquer informação coletada de qualquer paciente. Sobre a utilização das informações das fichas ambulatoriais e prontuários de internação, os dados do estudo serão utilizados somente para fins de trabalho de conclusão de curso, podendo, contudo, serem utilizados para publicações em artigos científicos bem como apresentados em congressos e similares, os quais serão guardados por 5 (cinco) anos em poder dos pesquisadores, e após esse período serão destruídos. Outro possível risco para os pacientes seria desorganização ou qualquer outro comprometimento das fichas ambulatoriais ou dos prontuários de internação. Este risco será perfeitamente minimizado, pois garantimos que a manipulação destes documentos ocorrerá exclusivamente pelos pesquisadores treinados para tal e exclusivamente dentro da própria unidade de saúde.

BENEFÍCIOS: Como benefício, este estudo será uma ferramenta essencial para a compreensão acerca da epidemiologia da infecção do CMV, através da análise da soroprevalência no transplante renal em uma unidade hospitalar responsável por boa parte dos transplantes renais no município de Goiânia-GO além de ser referência no atendimento a pacientes transplantados para todo o estado. Desta forma, poderá propiciar a elaboração de medidas preventivas e de promoção da saúde da população acerca da infecção pelo CMV especialmente no contexto de transplantes renais, com vista à melhoria da qualidade e o fortalecimento da saúde pública no município. Além disso, este levantamento epidemiológico contribuirá com o meio acadêmico científico através de publicações e apresentações em congressos da área.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um trabalho a ser apresentado à disciplina de Iniciação Científica do Curso de

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 75.083-515
 UF: GO Município: ANAPOLIS
 Telefone: (62)3310-8736 Fax: (62)3310-8636 E-mail: cep@unievangelica.edu.br



Medicina da UNIEVANGÉLICA. Segundo os pesquisadores o estudo se justifica devido escasso o número de estudos brasileiros acerca da soroprevalência de CMV na população em geral. Adicionalmente, a grande maioria dos estudos envolvendo a avaliação sorológica para CMV é feito em gestantes, devido ao risco de transmissão vertical, principalmente por via transplacentária, e ao risco de desenvolvimento de sequelas fetais. Existem estudos sobre a infecção por CMV em pacientes submetidos a transplante no Brasil, mas a maioria não contempla os últimos anos. Não foi encontrado na literatura nenhum estudo acerca da soroprevalência de CMV em qualquer população (gestantes, transplantados, idosos) no estado de Goiás, reforçando a importância deste estudo para um melhor conhecimento da epidemiologia e da prevalência da infecção por CMV no estado. Será utilizada análise de prontuários de uma instituição de saúde, nos anos de 2010 a 2015. Consultar lista de pendências e inadequações.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados todos os documentos que permitiram a análise ética do protocolo de pesquisa.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O protocolo de pesquisa encontra-se de acordo com a Resolução 466 de 2012 e não apresenta nenhum óbice ético para sua realização.

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitamos ao pesquisador o envio do relatório final a este CEP via Plataforma Brasil conforme cronograma apresentado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_824523.pdf	11/11/2016 15:51:32		Aceito
Outros	Esclarecimento_pendencias.docx	11/11/2016 15:50:47	Ângela Alves Viegas	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Assinada.pdf	11/11/2016 04:45:53	Ângela Alves Viegas	Aceito
Outros	Instrumento_de_coleta_de_dados.	11/11/2016	Ângela Alves	Aceito

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 75.083-515
 UF: GO Município: ANAPOLIS
 Telefone: (62)3310-8738 Fax: (62)3310-8636 E-mail: cep@unievangelica.edu.br



Outros	docx	00:26:08	Viegas	Aceito
Outros	Solicitacao_de_dispenza_do_TCLE_assnado.pdf	11/11/2016 00:23:47	Ângela Alves Viegas	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_de_utilizacao_de_dados.pdf	11/11/2016 00:15:49	Ângela Alves Viegas	Aceito
Outros	Autorizacao_do_Setor_TAUMD.pdf	11/11/2016 00:13:52	Ângela Alves Viegas	Aceito
Outros	Declaracao_da_instituicao_coparticipant_e_Assinada.pdf	11/11/2016 00:02:18	Ângela Alves Viegas	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CMV_transplante_renal_PR ONTO_Santa_Casa.docx	10/11/2016 23:49:59	Ângela Alves Viegas	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ANAPOLIS, 13 de Fevereiro de 2017

Assinado por:**Fabiane Alves de Carvalho Ribeiro
(Coordenador)**

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 75.083-515

UF: GO

Município: ANAPOLIS

Telefone: (62)3310-8738

Fax: (62)3310-8636

E-mail: cep@unievangelica.edu.br

ANEXO II - Parecer de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Santa Casa de misericórdia de Goiânia

SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE GOIÂNIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SOROPREVALÊNCIA DE CMV NO TRANSPLANTE RENAL EM UMA UNIDADE HOSPITALAR NO MUNICÍPIO DE GOIÂNIA - GO

Pesquisador: Ângela Alves Viegas

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61932416.1.3001.5081

Instituição Proponente: ASSOCIACAO EDUCATIVA EVANGELICA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.951.038

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal observacional de caráter epidemiológico, com abordagem quali-quantitativa. O tamanho da amostra é de quatrocentos prontuários analisados, o que pode ser contemplado considerando-se a produção de transplante renal do serviço no período. O método a ser utilizado baseia-se na pesquisa descritiva, onde as informações avaliadas serão coletadas a partir das fichas ambulatoriais e prontuários de internação contendo informações dos pacientes permitindo uma avaliação retrospectiva do histórico dos pacientes doadores e receptores vivos de transplante renal em uma unidade hospitalar conveniada de médio porte e alta complexidade, Hospital Santa Casa de Misericórdia, em Goiânia-GO.

O instrumento de coleta de dados buscará identificar as características sócio-demográficas (faixa etária, sexo, residência, profissão, estado civil), do perfil clínico-laboratorial (perfil sorológico: IgG/IgM para CMV, Hepatite B e C, HIV, HTLV, VDRL, Toxoplasmose; e dados clínicos: sinais e sintomas dos receptores diagnosticados com infecção ativa após transplante renal) e perfil terapêutico (tratamento imunossupressor, terapia profilática ou preventiva para CMV dos receptores de transplante renal), de acordo com o grupo de pacientes estudados. Após a coleta, os dados serão tabulados e analisados estatisticamente para uma melhor compreensão do número de casos soropositivos para CMV, e suas características, encontrados no

Endereço: Rua Campinas N.º 1135

Bairro: Setor Americano do Brasil

CEP: 74.530-240

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3254-4181

Fax: (62)3251-7424

E-mail: cep@santacasago.org.br

SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE GOIÂNIA



Continuação do Parecer: 1.951.038

local do estudo. Para a análise estatística utilizaremos o Statistic Package for Social Sciences 17.0 for Windows (SPSS 17.0 para Windows). Os resultados serão apresentados em valores absolutos e percentuais, através de tabelas e gráficos.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos do estudo são: **Objetivo Primário:** Descrever as características da soroprevalência de CMV em pacientes doadores e receptores de transplante renal em uma unidade hospitalar do município de Goiânia-GO, nos anos de 2010 a 2015. **Objetivo Secundário:** • Identificar as características sócio-demográficas e perfil clínico-laboratorial dos doadores e receptores de transplante renal; • Descrever a soroprevalência de CMV em doadores e receptores de transplante renal; • Investigar as estratégias terapêuticas empregadas no transplante renal e preventivas para CMV • Relacionar a infecção ativa por CMV com as características clínicas do grupo de pacientes estudados

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A avaliação de riscos foi bem prevista e inclui o risco de perda de confidencialidade dos dados dos pacientes. Tal risco será totalmente minimizado, pois garantiremos o sigilo total de qualquer informação coletada de qualquer paciente. Sobre a utilização das informações das fichas ambulatoriais e prontuários de internação, os dados do estudo serão utilizados somente para fins de trabalho de conclusão de curso, podendo, contudo, serem utilizados para publicações em artigos científicos bem como apresentados em congressos e similares, os quais serão guardados por 5 (cinco) anos em poder dos pesquisadores, e após esse período serão destruídos. Outro possível risco para os pacientes seria desorganização ou qualquer outro comprometimento das fichas ambulatoriais ou dos prontuários de internação. Este risco presumivelmente será minimizado com a garantia de manipulação destes documentos exclusivamente pelos pesquisadores treinados para tal e exclusivamente dentro da própria unidade de saúde.

Dentre os benefícios deste estudo está a possibilidade do mesmo se tornar será uma ferramenta essencial para a compreensão acerca da epidemiologia da infecção do CMV no estado de Goiás e na própria instituição. Estas informações podem ter importante impacto na decisão de políticas públicas de saúde para profilaxia de CMV em transplantados, o que tem elevado custo econômico para o estado e custo social para o paciente.

Endereço: Rua Campinas N.º 1135

Bairro: Setor Americano do Brasil

CEP: 74.530-240

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3254-4161

Fax: (62)3251-7424

E-mail: cep@santacasago.org.br

SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE GOIÂNIA



Continuação do Parecer: 1.951.038

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É um estudo relevante na medida em que se verifica uma escassez de estudos brasileiros acerca da soroprevalência de CMV na população em geral. A grande maioria dos estudos envolvendo a avaliação sorológica para CMV é feito em gestantes. Não foi encontrado na literatura nenhum estudo acerca da soroprevalência de CMV em qualquer população (gestantes, transplantados, idosos) no estado de Goiás

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados.

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto contempla os requisitos da Resolução 466/12 do MS e não contém inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

A obtenção do parecer consubstanciado aprovado por este CEP não dispensa a pesquisadora de apresentar nesta plataforma o relatório de conclusão da pesquisa com a síntese dos resultados obtidos e produção científica resultante do mesmo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_824523.pdf	11/11/2016 15:51:32		Acetic
Outros	Esclarecimento_pendencias.docx	11/11/2016 15:50:47	Ângela Alves Viegas	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_824523.pdf	11/11/2016 04:47:16		Aceito
Fulham de Rosto	Folha_de_rosto_Assinada.pdf	11/11/2016 04:45:53	Ângela Alves Viegas	Aceito
Outros	Instrumento_de_coleta_de_dados.docx	11/11/2016 00:26:08	Ângela Alves Viegas	Aceito
Outros	Solicitacao_de_dispensa_do_TCLE_assinado.pdf	11/11/2016 00:23:47	Ângela Alves Viegas	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_de_utilizacao_de_dados.pdf	11/11/2016 00:15:49	Ângela Alves Viegas	Aceito
Outros	Autorizacao_do_Setor_TAUMD.pdf	11/11/2016 00:13:52	Ângela Alves Viegas	Aceito
Outros	Declaracao_da_instituicao_coparticip	11/11/2016	Ângela Alves	Aceito

Endereço: Rua Campinas N.º 1135

Bairro: Setor Americano do Brasil

CEP: 74.530-240

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3254-4161

Fax: (62)3251-7424

E-mail: cep@santacasago.org.br

SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE GOIÂNIA



Continuação do Parecer: 1.951.038

Outros	ante_Assinada.pdf	00:02:18	Viegas	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CMV_transplante_renal_PR ONTO_Santa_Casa.docx	10/11/2016 23:49:59	Ângela Alves Viegas	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

GOIANIA, 07 de Março de 2017

Assinado por:
DEBORA RODRIGUES
(Coordenador)

Endereço: Rua Campinas N.º 1135
Bairro: Setor Americano do Brasil CEP: 74.530-240
UF: GO Município: GOIANIA
Telefone: (62)3254-4161 Fax: (62)3251-7424 E-mail: cep@santacasago.org.br