

CARACTERIZAÇÃO SOROLÓGICA DA INFECÇÃO POR  
CITOMEGALOVÍRUS (CMV) EM PACIENTES PORTADORES DE  
DOENÇAS HEMATOLÓGICAS ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HEMOAM

JEAN DE MELO SILVA

MANAUS-AMAZONAS

2019

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS  
FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA  
E HEMOTERAPIA DO AMAZONAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À  
HEMATOLOGIA – PPGH

JEAN DE MELO SILVA

CARACTERIZAÇÃO SOROLÓGICA DA INFECÇÃO POR  
CITOMEGALOVÍRUS (CMV) EM PACIENTES PORTADORES DE  
DOENÇAS HEMATOLÓGICAS ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HEMOAM

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas, em convênio com a Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas-HEMOAM, para obtenção do grau de Mestre em Hematologia.

Orientador: Dr. Gemilson Soares Pontes

MANAUS-AMAZONAS

2019

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade do Estado do Amazonas**

S586c Silva, Jean de Melo  
2019 Caracterização sorológica da infecção por citomegalovírus (CMV) em pacientes portadores de doenças hematológicas atendidos na fundação Hemoam / Jean de Melo Silva. - Manaus: UEA, 2019  
76 fls.: il., color; 30 cm.

Orientador: Dr. Gemilson Soares Pontes  
Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Ciências aplicadas à Hematologia – PPGH  
Inclui referências bibliográficas

1. Epidemiologia 2. Prevalência. 3. Distúrbios Hematológicos. 4. Citomegalovírus. 5. Suscetibilidade. I. Título.

CDU 1997 – 615.38(043.3)

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 01/2019

Aos vinte dois dias do mês de fevereiro do ano de 2019, às 14h00, realizou-se na sala de aula, Prédio de Microbiologia Médica, 2º andar, Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia – INPA, sito Av. André Araújo, 2936 – Petrópolis, a Defesa de Dissertação de Mestrado do (a) aluno (a) **Jean de Melo Silva**, sob o título “**Caracterização Sorológica da Infecção por Citomegalovírus (CMV) em Pacientes Portadores de Doenças Hematológicas Atendidos na Fundação HEMOAM**”, em complemento aos critérios exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas a Hematologia, tendo como orientador (a) o Prof(a) Dr(a) **Gemilson Soares Pontes**, segundo encaminhamento do Prof(a) Doutor(a) **Cristina Motta Ferreira**, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Hematologia e de acordo com os registros constantes na Secretaria Geral da Universidade do Estado do Amazonas. A Banca examinadora foi composta pelos seguintes membros: Profs. Drs.: Renato Fernandes Pinheiro da Silva (UEA/INPA), Aya Sadahiro (UFAM), Vanderson de Souza Sampaio (FMT-HVD). Encerrando os trabalhos, os examinadores deram o parecer final sobre a defesa, tendo sido atribuído à (o) aluna (o) o conceito discriminado no parecer da referida Comissão.

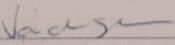
A Dissertação foi considerada:

Aprovada

Não Aprovada

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Renato Fernandes Pinheiro da Silva (Presidente)

  
\_\_\_\_\_  
Profª. Dra. Aya Sadahiro (Membro Externo)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Vanderson de Souza Sampaio (Membro Externo)

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Dr. Gemilson Soares Pontes**, por ter acreditado em mim e ter confiado este trabalho, dando-me a oportunidade de crescer como pesquisador. Muito obrigado por todos os ensinamentos, conselhos, admoestações, compreensão e imensa disponibilidade durante toda a execução deste trabalho. Sua inteligência, profissionalismo, eficiência e humildade são admiráveis. Parabéns por ser esse excelente profissional. Como seu aluno, tive a oportunidade de aprender muito.

Ao **Dr. André Mariúba**, por ter aceitado fazer parte da banca na qualificação e pelas dicas tão valiosas. Parabéns por ser tão humilde e inteligente.

À **Dra. Aya Sadahiro**, por ter aceitado fazer parte da banca na qualificação e por ter contribuído para a melhoria deste trabalho. Parabéns por ser tão sorridente, simpática e super inteligente.

À **Dra. Anamika**, pela ajuda e ensinamentos na escrita do artigo. Muito obrigado!

Aos professores que tanto me ensinaram durante o Mestrado, **José Pereira de Moura Neto** (Bioestatística Aplicada), **Sérgio Roberto Lopes Albuquerque** (Atualização em Temas de Hemoterapia), **Gemilson Soares Pontes** (Epidemiologia Clínica), **Nelson Abrahim Fraiji** (Atualização em Temas de Hematologia) e **todos** os demais.

Ao corpo administrativo do Mestrado em Ciências Aplicadas à Hematologia, especialmente à **Wilmara**, por sempre me orientar frente às dúvidas e ser sempre tão gentil e simpática.

Aos **pacientes** com doenças hematológicas do HEMOAM, por compartilharem conosco seu material genético e assim, contribuírem para a pesquisa no estado do Amazonas.

Aos meus queridos colegas do laboratório de virologia e imunologia do INPA, **Carlos Dannel**, **Carlos Eduardo**, **Regiane Costa**, **Jaqueline Barcelos**, **Karina Julianna** e **Thiago Moreira** pela ajuda direta ou indireta.

Ao **Hygor Halyson Figueiredo Ribeiro**, por ter me ensinado tanto e ajudado na obtenção das amostras.

À biomédica e mestranda em imunologia **Diana mota Toro**, por ter me orientado quanto à coleta e armazenamento das amostras e por ser uma pessoa e profissional incrível e extremamente inteligente. Muito obrigado pela sua ajuda. Admiro-a muito.

Aos **colegas de mestrado** que compartilharam comigo conhecimentos, experiências e momentos de entusiasmo. Agradeço especialmente à **Fernanda Cozendey**, por ter se tornado uma amiga super especial, sempre presente e por ter compartilhado inúmeros momentos comigo. É muito bom ter sua amizade e sempre estarei torcendo pela sua felicidade! Parabéns por ser essa bióloga carioca inteligentíssima, eficiente, divertida, simpática, esperta e linda!!! Conhecê-la foi com certeza uma das melhores coisas que o HEMOAM me proporcionou! Também agradeço ao **Thiago Costa** e **Marlon Wendell**, colegas de turma e que me ajudaram sempre que tive dúvidas em algo.

À minha mãe **Maria**, pelo apoio, compreensão e por me ensinar que o futuro é construído a partir da constante dedicação no presente.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM)** pelo apoio financeiro à nossa pesquisa.

Ao **HEMOAM** e à **Universidade do Estado do Amazonas (UEA)** por terem me proporcionado esse aperfeiçoamento de excelência.

A **todos** que contribuíram direta ou indiretamente para a realização desse projeto. Muito obrigado!

“O dado mais importante que separa o ser humano de todos os seus irmãos e primos na escala filogenética é o conhecimento. Só o conhecimento liberta o homem. Só através do conhecimento o homem é livre”.

Dr. Enéas Ferreira Carneiro

## RESUMO

**Introdução:** O Citomegalovírus (CMV) é um vírus de DNA de fita dupla responsável por causar, entre outras patologias, mononucleose acompanhada de visceromegalias e alterações hematológicas principalmente em indivíduos imunodeprimidos. Este vírus apresenta alta disseminação mundial com prevalências que podem chegar a mais de 90% em países em desenvolvimento. Contudo, estudos sobre epidemiologia, manifestações clínicas e perfil imunológico da infecção por esses vírus são escassos, o que prejudica o diagnóstico diferencial e o estabelecimento de medidas de controle das infecções. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo principal estimar a prevalência da infecção por CMV em pacientes com doenças hematológicas atendidos na fundação HEMOAM. **Metodologia:** Por um período de um ano, coletou-se 323 amostras sanguíneas de pacientes com doenças hematológicas. As amostras foram submetidas a ensaios imunoenzimáticos para verificação da presença de anticorpos IgG e IgM contra o CMV. Todos os indivíduos que decidiram participar do estudo foram submetidos a um inquérito epidemiológico que, entre outras variáveis, avaliou as características sociodemográficas dos participantes assim como os comportamentos de risco que pudessem estar associados ao aumento da suscetibilidade à infecção por CMV. **Resultados:** Como resultado geral, observou-se a ocorrência de soropositividade para IgG anti-CMV em 295 pacientes (91,3%) e IgM em 17 pacientes (5,3%). A leucemia foi a doença hematológica mais frequente, com uma frequência de transfusão entre os pacientes leucêmicos de 77,77%. Dos 144 pacientes com algum tipo de leucemia, 131 apresentaram resultado positivo para a infecção por CMV (91%). Entre os 90 pacientes com algum tipo de anemia, 84 apresentaram soropositividade (93%). Quando se estratificou a soroprevalência de acordo com o gênero, observou-se que a soropositividade para o CMV foi levemente maior entre as mulheres (92,1%) do que entre os homens (90,5%). **Conclusão:** Sabendo-se que em Manaus há um número considerável de pacientes com doenças hematológicas, este estudo possui importância epidemiológica e fornece dados importantes no que se refere a uma melhor compreensão sobre o perfil sociodemográfico dos infectados em nossa região, possibilitando avaliar de que forma tais fatores podem contribuir para a suscetibilidade à infecção por CMV.

Palavras Chaves: Epidemiologia, prevalência, distúrbios hematológicos, citomegalovírus, perfil sociodemográfico

## ABSTRACT

**Introduction:** Cytomegalovirus (CMV) is a double-stranded DNA virus that cause, among other pathologies, mononucleosis accompanied by visceromegalies and hematological abnormalities mainly in immunocompromised individuals. This virus is a worldwide distributed pathogen that affects over 90% of population in developing countries. However, studies on epidemiology, clinical manifestations and immunological profile of CMV infection are scarce, which impairs the differential diagnosis and the establishment of infection control measures. **Aim:** The main objective of this study was to estimate the prevalence of CMV infection in patients carrying hematological diseases, whose receive treatment at the HEMOAM foundation. **Metodology:** For a period of one year, 323 blood samples from patients with haematological diseases were collected. The samples were submitted to immunoenzymatic assays to verify the presence of IgG and IgM antibodies against CMV. All the individuals who decided to participate in the study were submitted to an epidemiological survey that, among other variables, evaluated the sociodemographic characteristics of the participants as well as the risk behaviors that could be associated to the increased susceptibility to CMV infection. **Results:** As general result, seropositivity to anti-CMV IgG was observed in 295 patients (91.3%) and IgM in 17 patients (5.3%). Leukemia was the most frequent hematological disease, with a transfusion frequency among leukemic patients of 77.77%. Of the 144 patients with some type of leukemia, 131 had a positive result for CMV infection (91%). Among the 90 patients with some type of anemia, 84 were seropositive (93%). When seroprevalence was stratified according to gender, it was observed that the seropositivity for CMV was slightly higher among women (92.1%) than among men (90.5%). **Conclusion:** Given that in Manaus there are a considerable number of patients with hematological diseases, this study has epidemiological importance and provides important data regarding a better understanding of the socio-demographic profile of those infected in our region, making possible to evaluate how these factors may contribute to the susceptibility to CMV infection.

**Keywords:** Epidemiology, prevalence, hematological disorders, cytomegalovirus, sociodemographic profile

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 01:</b> Célula com inclusões intranucleares e halo.....	15
<b>Figura 02:</b> Estrutura do CMV.....	17
<b>Figura 03:</b> Organização genômica do HCMV.....	18
<b>Figura 04:</b> Etapas do ciclo de vida do CMV.....	21
<b>Figura 05:</b> Soroprevalência mundial do CMV em adultos de 16 a 50 anos.....	26
<b>Figura 06:</b> Soroprevalência mundial do CMV em mulheres em idade reprodutiva de 12 a 49 anos de idade.....	27
<b>Figura 07:</b> Relação doenças x transfusão das principais doenças hematológicas dos pacientes entrevistados.....	41
<b>Figura 08:</b> Níveis de anticorpos IgG (A) e IgM (B) de acordo com as doenças hematológicas.....	50
<b>Figura 09:</b> Níveis de anticorpos IgG (A) e IgM (B) de acordo com o gênero.....	51
<b>Figura 10:</b> Níveis de anticorpos IgG de acordo com a idade.....	52
<b>Figura 11:</b> Valores do índice de avidéz dos níveis de IgG anti-CMV de pacientes positivos para IgM anti-CMV.....	53

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01:</b> Fórmula para cálculo do cut-off fornecido pelo kit para detecção de IgG anti-CMV.....	38
<b>Tabela 02:</b> Fórmula para cálculo do cut-off fornecido pelo kit para detecção de IgM anti-CMV.....	38
<b>Tabela 03:</b> Prevalência da infecção por CMV em portadores de doenças hematológicas atendidos na fundação HEMOAM.....	42
<b>Tabela 04:</b> Detecção de IgM anti-CMV em portadores de doenças hematológicas atendidos na fundação HEMOAM.....	43
<b>Tabela 05:</b> Dados sociodemográficos dos pacientes que apresentaram reatividade para anti-CMV IgM.....	43
<b>Tabela 06:</b> Soroprevalência da infecção por CMV de acordo com as desordens hematológicas.....	44
<b>Tabela 07:</b> Soroprevalência da infecção por CMV de acordo com o gênero.....	45
<b>Tabela 08:</b> Soroprevalência da infecção por CMV de acordo com as variáveis sociodemográficas.....	46
<b>Tabela 09:</b> Soroprevalência da infecção por CMV de acordo com o nível socioeconômico..	47
<b>Tabela 10:</b> Possíveis fatores de risco associados ao aumento da suscetibilidade à infecção por CMV.....	48

## LISTA DE ABREVIATURAS

AC	Assembly Complex
APVC	Aplasia Pura de Células Vermelhas
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
CMV	Citomegalovírus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EBV	Epstein-Barr vírus
EDTA	Ethylene diamine tetraacetic acid (Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético)
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FHEMOAM	Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas
gB	glicoproteína B
HIV	human immunodeficiency virus (vírus da imunodeficiência humana)
HSV	herpes simplex virus
IE	immediate-early
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
IR <sub>L</sub>	Internal repeat long
IR <sub>S</sub>	Internal repeat short
Kb	kilobase
LCR	liquidocefalorraquidiano
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PTI	Púrpura Trombocitopênica Imune
PTT	Púrpura Trombocitopênica Trombótica
TR <sub>L</sub>	Terminal repeat long
TR <sub>S</sub>	Terminal repeat short
UL	unique long (única longa)
US	unique short (única curta)
VZV	Varicella-zoster vírus

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	15
2.1. Histórico.....	15
2.2. Biologia do CMV.....	17
2.3. Patologias associadas.....	21
2.4. Mecanismos de transmissão do CMV.....	22
2.5. Imunopatogênese da infecção por CMV.....	24
2.6. Epidemiologia.....	25
2.6.1. Epidemiologia da infecção por CMV no mundo.....	25
2.6.2. Epidemiologia da infecção por CMV no Brasil.....	27
2.6.3. Epidemiologia da infecção por CMV na Região Norte.....	28
2.7. Fatores associados à suscetibilidade à infecção por CMV.....	29
2.8. Prevenção.....	29
2.9. Diagnóstico e tratamento.....	30
2.10. CMV versus doenças hematológicas.....	31
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	36
3.1. Objetivo geral.....	36
3.2. Objetivos específicos.....	36
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	37
4.1. Aspectos éticos.....	37
4.2. Caracterização da população investigada.....	37
4.3. Diagnóstico sorológico da infecção por CMV.....	37
4.4. Teste de avidéz de IgG.....	38
4.5. Análise dos dados.....	39
4.6. Critérios de inclusão e exclusão.....	39
4.9. Garantias éticas.....	40
4.10. Riscos e benefícios.....	40
<b>5. RESULTADOS</b> .....	41
5.1. Frequência das principais desordens hematológicas na população estudada.....	41
5.2. Soroprevalência da infecção por CMV.....	42
5.3. Perfil sociodemográfico da população estudada.....	45
5.4. Níveis séricos de IgG e IgM anti-CMV.....	49
5.5. Avidéz de anticorpos IgG anti-CMV.....	51

<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	52
<b>7. CONCLUSÕES</b> .....	59
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	60
<b>9. ANEXOS</b> .....	69

## 1. INTRODUÇÃO

A família *Herpesviridae* é constituída por oito vírus, entre os quais está presente o Citomegalovírus Humano (CMV) que pertence à subfamília *Betaherpesvirinae* e apresenta como principal característica a persistência viral no hospedeiro, podendo causar, entre outras patologias, a mononucleose infecciosa e hepatites<sup>1</sup>.

O CMV apresenta um genoma de DNA de fita dupla e um capsídeo proteico, envolvido por uma dupla camada lipídica associada à glicoproteínas virais<sup>2,3</sup>. A transmissão do vírus ocorre por meio de contato direto com líquidos biológicos (saliva, urina, sêmen, secreção vaginal, leite materno) de pessoas infectadas, via transplacentária e transfusão sanguínea ou transplante de órgãos<sup>4,5</sup>.

A primo-infecção normalmente é assintomática e o vírus passa a viver de forma latente, sem repercussão clínica no hospedeiro imunocompetente, com a viremia mantendo-se em níveis reduzidos<sup>6</sup>. Em circunstâncias diversas como gravidez, uso de drogas imunossupressoras, AIDS ou qualquer fator que altere o sistema imunológico, o vírus pode ser reativado e causar doenças como pneumonia, esofagite, encefalite, hepatite, gastrite, enterite, colite, rinite e mononucleose<sup>6</sup>.

A infecção pelo CMV afeta de 60 a 95% de adultos em todo o mundo, embora pacientes imunocompetentes sejam assintomáticos em sua maioria. A infecção também é mais comum entre mulheres em idade fértil do que em homens, com soroprevalências que variam em torno de 45 a 100%, sendo as maiores observadas na América do Sul, África e Ásia, e as menores na Europa Ocidental e Estados Unidos<sup>7</sup>. Nos Estados Unidos, a distribuição geográfica do vírus é variável podendo ocorrer uma diferença de até 30% nas prevalências observadas entre os estados<sup>8</sup>. A soroprevalência para o CMV na América do Sul é > 90% tanto na população de adultos de 16 a 50 anos de idade quanto em mulheres em idade reprodutiva<sup>9,8</sup>. No Brasil, existem poucos estudos sobre a prevalência do CMV e alguns desses estudos encontraram positividade para o CMV de 81% na cidade do Rio de Janeiro, e cerca de 90% em Santa Catarina e São Paulo<sup>10,11,12</sup>. De acordo com a literatura, a soroprevalência entre pessoas não brancas tende a ser 20 a 30% maior que nos brancos<sup>8</sup>.

A grande capacidade invasiva do CMV permite que o mesmo infecte órgãos como retina, trato gastrointestinal, fígado, pulmões e sistema nervoso, sendo mais comum a ocorrência de retinite e doenças gastrointestinais<sup>6</sup>. É raro o acometimento do sistema nervoso

central (SNC). A recorrência deste vírus dá-se pela reativação ou reinfeção, sendo neste caso, por exposição a uma cepa viral diferente<sup>13</sup>.

O CMV é a maior causa de infecção intrauterina levando a anormalidades congênitas, retardo mental, microcefalia, retardo no crescimento, e surdez<sup>14</sup>. Cerca de 10% dos recém-nascidos infectados pelo CMV durante o parto desenvolvem sintomas e apresentam risco de desenvolver defeitos motores e neurológicos permanentes, enquanto os assintomáticos podem desenvolver perda progressiva da audição<sup>12</sup>.

A possibilidade da transmissão do CMV por meio da transfusão sanguínea e hemocomponentes continua sendo uma preocupação constante. Devido ao CMV estabelecer persistência no hospedeiro de forma latente por muitos anos, qualquer indivíduo que necessite de transfusão corre o risco de ser infectado por doadores soropositivos para CMV, sendo os pacientes imunocomprometidos e recém-nascidos os grupos que inspiram maior preocupação devido serem mais suscetíveis a desenvolver sintomatologia correlata a infecções<sup>15</sup>.

Em um estudo que avaliou a soroprevalência do CMV em pacientes com doenças hematológicas atendidos em um banco de sangue do estado da Bahia, observou-se soroprevalência de 94,7% nas mulheres e 89,4% nos homens<sup>4</sup>. Em pacientes imunossuprimidos, que fazem uso de medicamentos imunossupressores ou que possuem doenças hematológicas que reduzem a eficiência do sistema imunológico, o CMV é responsável pela maior parte de casos de morbidade e mortalidade<sup>16</sup>.

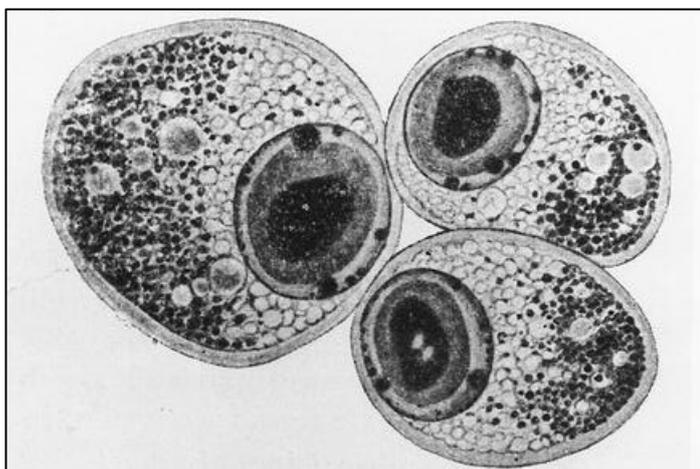
Em pacientes imunodeprimidos ou portadores de doenças hematológicas de diferentes etiologias, o CMV atinge principalmente o cólon, esôfago, reto e intestino delgado<sup>16</sup>. Desta forma, o CMV pode levar os pacientes com imunossupressão decorrente de infecções ou com doenças hematológicas a desenvolverem quadros clínicos mais complicados, em comparação a indivíduos imunocompetentes, que geralmente são assintomáticos para a doença<sup>17</sup>. Contudo, pouco se conhece sobre a epidemiologia e a imunopatogenia da infecção por CMV em pacientes com doenças hematológicas e tampouco se sabe de que forma a infecção pode influenciar o curso da doença.

Assim, diante deste contexto, este estudo tem como objetivo verificar a prevalência das infecções por CMV em indivíduos portadores de doenças hematológicas atendidos na fundação HEMOAM, utilizando ensaios sorológicos. O estudo também tem o intuito de avaliar o perfil sociodemográfico dos indivíduos infectados.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. Histórico

No ano de 1881, o patologista alemão Hugo Ribbert observou inclusões intranucleares em recém-nascidos com sífilis e na glândula parótida de crianças, acreditando ser um protozoário, devido à aparência da estrutura observada. Essas células gigantes continham um “corpo nuclear central” rodeado por um halo transparente<sup>18,19</sup>.



**Figura 1:** Célula com inclusões intranucleares e halo<sup>19</sup>.

Por vários anos muitos pesquisadores observaram características semelhantes, mas não suspeitavam que estas eram causadas por um vírus. Os patologistas William C. Vonglahn e Alwin M. Pappenheimer (1925) consideraram ser um vírus o causador dessas transformações celulares e não protozoários, após observarem inclusões intranucleares em um homem infectado por herpes genital e herpes zoster<sup>20</sup>. Wyatt *et al.* (1950), sugeriram o termo “doença de inclusão citomegálica” (CID)<sup>21</sup>. Então, em 1957, um vírus que posteriormente seria identificado como citomegalovírus foi isolado de um bebê com suspeita de ter toxoplasmose congênita<sup>18,19</sup>.

Contudo, somente em 1960 a citomegalovirose passou a ser reconhecida como uma infecção clinicamente relevante em decorrência da evolução nos processos cirúrgicos para transplantes<sup>22</sup>. A partir de então, o CMV passou a ser considerado o principal agente patogênico oportunista em pacientes imunocomprometidos<sup>23</sup>.

Levine *et al.* (1962) consideravam que a doença por CMV ocorria devido a algumas condições predisponentes, como radiação, debilidade clínica, terapia com glicocorticoides, drogas citotóxicas, infecção crônica, desnutrição grave e doenças hematopoiéticas, sendo a doença por CMV considerada rara naquela época<sup>24</sup>.

A partir de 1970, foram propostas medidas de controle com o objetivo de manter a infecção pelo CMV sob controle e para avaliar o impacto dessa infecção em pacientes que possuíam o sistema imunológico comprometido, uma vez que desde os primeiros transplantes, observou-se que o CMV tem a capacidade de modular a resposta imune e assim, desencadear problemas clínicos mais severos nesses indivíduos. Devido a isso, em 1980 deu-se início à utilização de agentes antivirais e terapias imunes na tentativa de controlar a infecção<sup>17,23</sup>.

Desde então, o CMV tem sido estudado e os conhecimentos relacionados à infecção por esse vírus têm aumentado. Contudo, a epidemiologia dessa doença vem mudando, pois, o aumento da frequência de reativação do CMV tem sido observado em pacientes com doenças linfoproliferativas, situação essa, influenciada principalmente devido a introdução de novas terapias associadas a anormalidades quantitativas e qualitativas das células T<sup>25</sup>.

Em pacientes com doenças hematológicas, a infecção por CMV representa a principal causa de morbidade e mortalidade, causando sintomas clínicos graves principalmente naqueles que utilizam drogas imunossupressoras, podendo estes apresentarem doença grave por CMV, que pode ocorrer devido a uma infecção primária ou mais frequentemente, devido à reativação da infecção latente<sup>25</sup>.

Há décadas, a associação do CMV com doenças hematológicas tem sido observada. Em 1986, Lönnqvist *et al.* realizaram um estudo com 72 transplantados de medula óssea que possuíam doenças hematológicas (29 com leucemia aguda não linfoblástica, 31 com leucemia aguda linfoblástica, 9 com leucemia mielóide crônica e 3 com mielofibrose, mieloma e linfoma de células T, respectivamente), com o objetivo de investigar a relação entre a infecção por CMV e o risco de recaída nesses pacientes<sup>26</sup>.

A ocorrência de reativação do CMV em pacientes com leucemia depende da terapia utilizada e do tipo de leucemia. Tem-se observado que a doença por CMV em pacientes leucêmicos tem aumentado, resultando em elevada mortalidade, principalmente devido ao desenvolvimento de pneumonite causada por esse vírus<sup>27</sup>. Em receptores de transplante de células estaminais, a taxa de reativação do CMV varia entre 30% a 70%<sup>25</sup>.

Pacientes com neoplasias hematológicas linfoides (Leucemia Linfoide Crônica -LLC, linfoma e Leucemia Linfoide Aguda-LLA) não transplantados têm uma frequência maior de positividade no teste de antigenemia para o CMV (13,6%), quando comparados com pacientes que possuem neoplasias mielóides (3,9%)<sup>28</sup>.

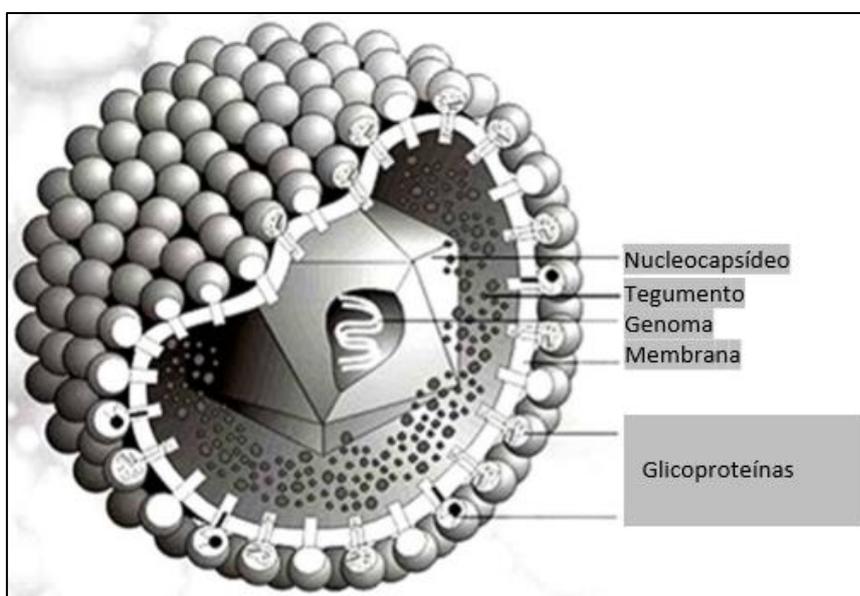
Na atualidade, diversos estudos vêm sendo realizados, principalmente aqueles que investigam os aspectos moleculares do CMV, permitindo uma melhor compreensão sobre esse patógeno e sua relação com diversas doenças, principalmente nos indivíduos com HIV,

pacientes com câncer submetidos à quimioterapia, recém-nascidos de mães soropositivas para o CMV e receptores de transplantes, que são considerados os principais grupos de risco<sup>22</sup>.

## 2.2. Biologia do CMV

O CMV pertence à família *Herpesviridae*, que é constituída pelos vírus Herpes simples 1 (HSV-1) e 2 (HSV-2), Herpes tipo 6 (HHV-6), 7 (HHV-7) e 8 (HHV-8), Varicela-Zoster (VZV) e o Epstein-Barr (EBV)<sup>29</sup>. Sendo um membro da subfamília *Betaherpesvirinae*, o CMV apresenta características como tropismo por glândulas salivares e capacidade de latência no hospedeiro, além de ser espécie-específico, tendo como único hospedeiro natural o homem<sup>30</sup>.

O CMV possui genoma DNA dupla fita protegido por um capsídeo proteico de formato icosaédrico de 110nm de diâmetro composto por 162 capsômeros (Figura 2). Entre o capsídeo e o envelope há o tegumento formado por uma camada amorfa de proteínas virais. O envelope é uma bicamada lipídica derivada da célula hospedeira, associada a várias espículas glicoproteicas virais, apresentando um diâmetro de 200nm<sup>16,32</sup>.



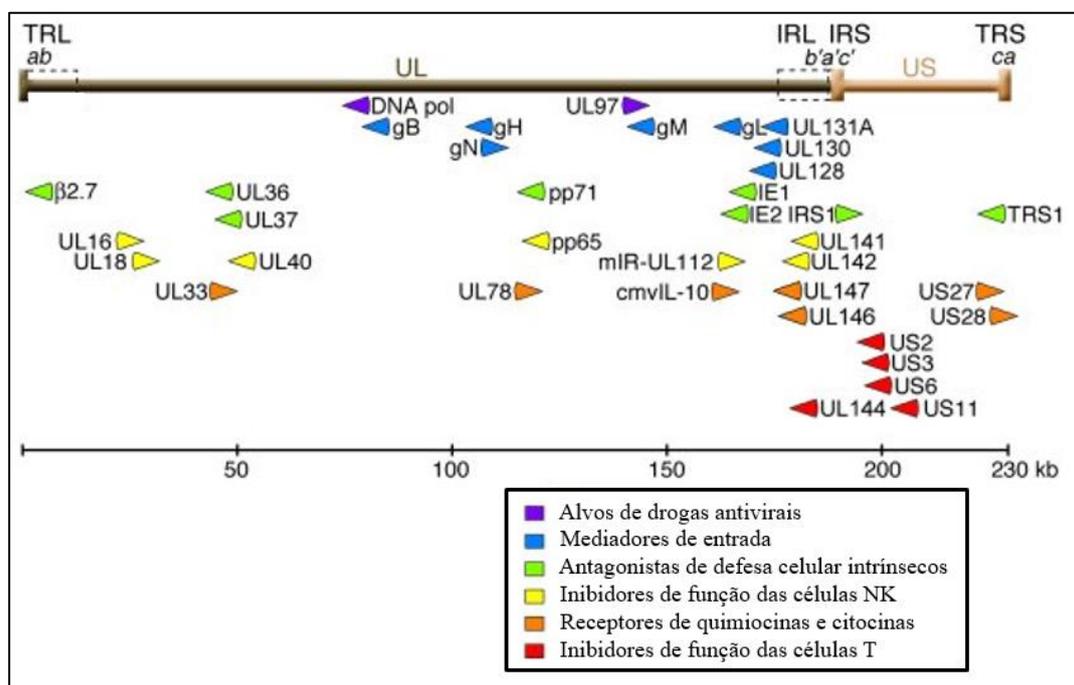
**Figura 2: Estrutura do CMV.** A partícula viral é composta por um envelope contendo glicoproteínas virais, tegumento, nucleocapsídeo e o material genético em seu interior<sup>6</sup>.

O CMV possui o maior genoma dentre todos os herpesvírus (aproximadamente duas vezes maior), com 240.000 pares de bases composto por mais de 200 genes que contêm regiões únicas do genoma (única longa [UL], única curta [US]), e regiões de repetição (Figura 3)<sup>33, 34,32</sup>. Pares de repetições invertidas podem ser observados quando as fitas de DNA são

desnaturadas, pois há formação de uma alça (loop), segmento esse correspondente à região  $U_L$ , que possui 174 Kpb. Esse longo segmento ( $U_L$ ) se encontra inserido entre as repetições invertidas  $TR_L/IR_L$ , e um segmento de 35,6 Kpb ( $U_S$ ), que é uma pequena sequência única flanqueada por  $TR_S$  e  $IR_S$ , que são repetições curtas invertidas<sup>23</sup>.

A região central do segmento  $U_L$  do genoma do CMV contém genes codificadores da enzima DNA polimerase, glicoproteína B (gB) e glicoproteína H (gH). Os genes  $UL128$ ,  $UL130$  e  $UL131A$  mediam a entrada do CMV em células endoteliais e epiteliais, e não apenas os genes que codificam as glicoproteínas B e H ( $UL55$  e  $UL75$ , respectivamente), como anteriormente se pensava<sup>35</sup>.

Proteínas codificadas pelos genes  $UL36$ ,  $UL37$ ,  $IE1$  e  $IE2$ , bloqueiam as defesas celulares intrínsecas, incluindo a produção de interferon, desligamento da síntese proteica e indução de apoptose<sup>36,37</sup>. O CMV também possui genes capazes de modular ou até mesmo inibir a função das células NK ( $UL16$ ,  $UL18$ ,  $UL40$ ,  $UL83$ (pp65),  $mIR-UL112$ ,  $UL141$  e  $UL142$ ) e vários outros genes agrupados na região de  $US2$  a  $US11$  evitam a apresentação de peptídeos do CMV para as células T<sup>38,35</sup>.



**Figura 3: Organização genômica do CMV.** O genoma é constituído por pares de repetições invertidas ( $IRL$  – Internal Repeated Long;  $IRS$  – Internal Repeated Short;  $TRL$  – Terminal Repeated Long;  $TRS$  - Terminal Repeated Short), um segmento longo ( $U_L$  – Unique Long Region) e um segmento curto ( $U_S$  – Unique Short Region)<sup>35</sup>.

O CMV também codifica quimiocinas, receptores de quimiocinas e citocinas, cuja função provavelmente está relacionada à evasão ao sistema imune do hospedeiro<sup>39</sup>. O gene

UL97 codifica a enzima fosfotransferase, que é responsável pela fosforilação do fármaco antiviral Ganciclovir<sup>40</sup>.

Na extremidade terminal das sequências UL e US, há uma sequência repetitiva chamada de sequência a (aL e aS) em cada terminal TR, sequência esta que se encontra sob orientação invertida na união dos segmentos UL e US, sendo então chamada de a', na junção IR. Há também as sequências repetitivas b e sua inversão b', localizadas nas extremidades TRL e IRL, respectivamente, internamente às extremidades da sequência UL. As sequências repetitivas c e sua inversão c' (extremidades TRS e IRS) estão localizadas internamente à região US<sup>41</sup>.

Seis glicoproteínas são encontradas no envelope do CMV: gpUL55 (gB), gpUL73 (gN), gpUL74 (gO), gpUL75 (gH), gpUL100 (gM) e gpUL115 (gL)<sup>42</sup>. A principal glicoproteína presente no envelope do CMV é a glicoproteína B (gB), codificada pelo gene UL 55. Esta proteína além de desempenhar outras funções, está envolvida principalmente no processo de entrada do vírus na célula hospedeira<sup>1</sup>. A gB é o principal alvo da resposta imune mediada por anticorpos e seu gene (UL55) é o principal alvo de análises moleculares que permitem determinar a heterogeneidade genética do vírus. Por meio da análise do Polimorfismo do Comprimento do Fragmento de Restrição (RFLP) do gene UL 55, é possível classificar o CMV em 4 genótipos: CMVgB-I, CMVgB-II, CMVgB-III e CMVgB-IV<sup>43</sup>. A identificação dos genótipos circulantes do CMV em uma determinada população é de suma importância para estudos epidemiológicos e sobre a patogênese viral<sup>44</sup>.

Diferentes tipos de células podem ser infectadas pelo CMV, incluindo as células endoteliais, epiteliais, musculares e fibroblastos<sup>45</sup>. A infecção da célula hospedeira se inicia com a adsorção viral, por meio da interação dos receptores presentes na superfície celular com as glicoproteínas presentes no envelope do CMV, resultando na fusão da membrana citoplasmática da célula com o envelope viral ou na endocitose da partícula viral pela célula<sup>46</sup>. Uma vez dentro da célula, inicia-se a interação das proteínas do tegumento viral com os microtúbulos celulares, que transportam os capsídeos do vírus aos polos nucleares, onde ocorrerá a liberação do DNA viral e a consequente replicação do vírus<sup>46</sup>.

O ciclo replicativo do CMV (Figura 4) é regulado por uma série de transcrições e pode ser dividido em três períodos coordenados:

IE ('Immediate-early') ou  $\alpha$  (0 a 2 horas pós-infecção) - corresponde ao período de transcrição de diversos genes (que codificam proteínas regulatórias e com função enzimática)

por meio das enzimas nucleares, ocorrendo então a tradução, após os mRNAs serem transportados até o citoplasma;

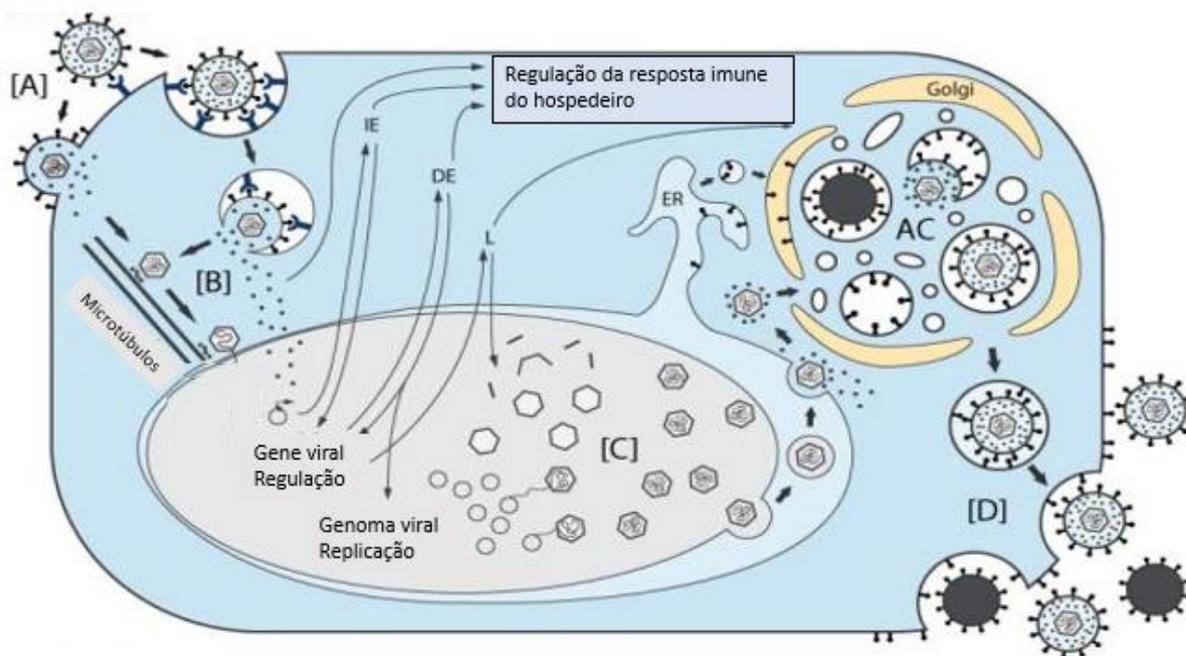
E (''Early'') ou  $\beta$  (2 a 24 horas pós-infecção) – inicia-se após o período IE, caracterizado pela replicação do genoma viral, produção de proteínas nas células hospedeiras e formação da progênie viral;

L (''Late'') ou  $\gamma$  (24 horas pós-infecção) – caracterizado pela produção de componentes estruturais do CMV com posterior liberação das partículas virais do interior da célula infectada<sup>47</sup>.

Além das funções anteriormente mencionadas, as proteínas do tegumento viral também são responsáveis por inibir a resposta imune inicial e regular a expressão de genes do CMV. Muitas das proteínas codificadas pelo CMV regulam o metabolismo e as vias de sinalização da célula hospedeira, com o objetivo de evadir do sistema imune e dar suporte à replicação viral<sup>46</sup>. A montagem viral ocorre no citoplasma por meio da formação do complexo de montagem (Assembly Complex – AC) que utiliza a maquinaria biossintética celular, que inclui o aparelho de Golgi e o retículo endoplasmático. Após a montagem, ocorre a liberação das partículas infecciosas e também partículas não infecciosas, chamadas de corpos densos para o meio extracelular<sup>46</sup>. Não se sabe exatamente de que forma ocorre a maturação das partículas virais no citoplasma, contudo, acredita-se que o nucleocapsídeo poderia adquirir o envelope no interior da membrana nuclear e vesículas citoplasmáticas<sup>31</sup>.

Como já mencionado, assim como outros herpesvírus, o CMV possui a capacidade de estabelecer latência, persistindo em células humanas. Sabe-se, por exemplo, que este vírus pode estabelecer latência em células progenitoras mieloide CD34 positivas<sup>48</sup>. O mecanismo chave no estabelecimento da latência é evitar a expressão dos genes 'Immediate-early'(IE), impedindo o ciclo lítico. O "major immediate-early promoter (MIEP)" é um importante regulador utilizado pelo CMV para controlar a expressão dos genes IE<sup>18</sup>. Durante os períodos de latência, o MIEP se mantém inativo, suprimindo a expressão do gene IE e, dessa forma, estabelece a latência viral<sup>18</sup>.

Os efeitos citopáticos característicos da infecção por CMV nas células hospedeiras são inclusões nucleares e citoplasmáticas, o que resulta em alterações morfológicas tornando a célula infectada hipertrófica, característica essa que deu origem ao nome desse vírus<sup>31</sup>.



**Figura 4: Etapas do ciclo de vida do CMV.** [A]: entrada do vírus na célula; [B]: liberação do genoma viral; [C]: formação do AC; e [D]: liberação das partículas virais<sup>46</sup>.

### 2.3. Patologias associadas

Várias doenças inflamatórias crônicas e proliferativas estão associadas à infecção por CMV, incluindo câncer e doenças cardiovasculares como aterosclerose, doença da artéria coronária e miocardite<sup>49,6</sup>.

A infecção pelo CMV em pacientes imunocompetentes é na maioria das vezes assintomática, ou pode apresentar-se como uma síndrome de mononucleose. Contudo, o espectro de doenças causadas por esse vírus é variado e depende da resposta imune do hospedeiro, podendo causar infecções sistêmicas agudas em praticamente qualquer órgão do indivíduo infectado<sup>50</sup>.

A infecção do trato gastrointestinal pelo CMV em pacientes imunocomprometidos é algo que ocorre com frequência. Os sintomas incluem anorexia, diarreia, febre, dor abdominal, perda de peso, ou mais raramente, perfuração e hemorragia gastrointestinal<sup>18</sup>. O sangramento pode ser resultado de pancolite grave, colite segmentar, úlceras circunscritas isoladas ou diverticulite, estando associado a alta taxa de mortalidade quando diagnosticado tardiamente. A doença causada pelo CMV pode afetar qualquer local do trato gastrointestinal<sup>18</sup>.

No fígado, a hepatite colestática é a manifestação mais comum. A gravidade da infecção por CMV no fígado varia desde uma discreta elevação de bilirrubina e transaminases hepáticas a insuficiência hepática fulminante<sup>18</sup>.

Em pacientes com AIDS, é muito comum o aparecimento de retinite por CMV, resultando na perda progressiva da visão até o estado de cegueira completa, caso não seja administrada a terapia antirretroviral <sup>51</sup>. Pacientes com nível de linfócitos TCD4+ inferior a 50 células/uL possuem alto risco de desenvolvimento de retinite <sup>52</sup>.

Um fator de risco importante para a doença por CMV é a transfusão sanguínea, pois o sangue transfundido pode conter leucócitos infectados pelo vírus, ou ainda, pode ocorrer reativação do CMV nesses pacientes devido ao efeito imunomodulador da transfusão <sup>40</sup>.

Há ainda relatos de associações da infecção por CMV e a hipertensão <sup>53,54</sup>. O mecanismo utilizado pelo CMV que poderia levar à hipertensão ainda é pouco entendido, contudo, acredita-se que possa ocorrer devido à indução de uma reação inflamatória através da modulação de mediadores inflamatórios (moléculas de adesão, citocinas e quimiocinas), onde espécies reativas de oxigênio (ERO) são geradas como resposta à infecção pelo CMV e estão diretamente envolvidas na vasoconstrição; outra hipótese seria a regulação do sistema renina-angiotensina, promovendo a vasoconstrição com a indução de angiotensina II, que reage com a enzima óxido nítrico sintase, influenciando diretamente na pressão arterial do indivíduo infectado <sup>49</sup>. Por último, mudanças genômicas provocadas pelo vírus poderiam estar envolvidas na regulação da pressão sanguínea, especialmente a metilação do DNA do gene promotor e alterações na expressão do RNA mensageiro (mRNA) <sup>49</sup>.

Uma possibilidade ainda não comprovada é a atuação do citomegalovírus como oncogênico, pois células cancerígenas infectadas por CMV apresentam resistência à quimioterapia e ao sistema imune do indivíduo, resistência essa que pode estar relacionada às proteínas reguladoras codificadas pelo CMV <sup>55</sup>. A associação do CMV com doenças malignas como o glioblastoma também tem sido relatada <sup>56</sup>.

A infecção por CMV também já foi associada a tromboembolismo em pacientes imunocomprometidos e em indivíduos imunocompetentes. A indução de trombose provavelmente ocorre devido a mecanismos que incluem o aumento do nível de fator VIII circulante, aumento da adesão de plaquetas e leucócitos a células epiteliais danificadas e também devido a indução viral de anticorpos antifosfolipídicos <sup>57</sup>.

#### **2.4. Mecanismos de Transmissão do CMV**

O CMV pode estar presente em quase todos os fluidos corporais, podendo ser transmitido através do sangue, lágrimas, urina, fezes, sêmen, saliva, leite materno, secreções vaginais e também através de transplante de órgãos <sup>58</sup>. A infecção primária ocorre mais comumente em indivíduos que possuem entre 15 a 35 anos de idade <sup>59</sup>. A transmissão vertical

também é comum. A infecção primária durante a gravidez faz com que o risco de transmissão do CMV para o feto seja de 40% <sup>59</sup>.

A infecção primária por CMV é definida como aquela que ocorre em indivíduos soronegativos para o citomegalovírus. A infecção recorrente ou secundária por CMV é aquela que ocorre devido à reativação da infecção latente ou reinfeção por uma cepa de CMV diferente da que causou a infecção primária <sup>60</sup>. A reativação do CMV tem sido associada a diversas doenças graves como pneumonite e retinite, além de ser relacionada a diversos estímulos, como imunossupressão <sup>61</sup>.

Indivíduos que trabalham em creches correm maior risco de infecção aguda pelo CMV, principalmente aqueles que trabalham cuidando de crianças de até 2 anos de idade, pois esse vírus se espalha facilmente por meio do contato próximo com crianças infectadas, e com subsequente lavagem das mãos de forma inadequada <sup>62</sup>.

O CMV é a mais frequente causa viral de infecção congênita no mundo, afetando cerca de 0.2 a 3% dos nascidos vivos em países de alta renda e aproximadamente 14% nos países em desenvolvimento<sup>9</sup>, além de também ser uma das principais causas não genéticas de surdez infantil <sup>63</sup>. Cerca de 85 a 90% dos casos de infecção congênita por CMV são assintomáticos, contudo, quando ocorrem sintomas, há um impacto significativo na qualidade de vida desses recém-nascidos, havendo surdez e comprometimento neurológico em aproximadamente 90% dos casos sintomáticos, podendo levar à morte <sup>64</sup>.

A infecção que ocorre até 1 mês após o nascimento, é definida como infecção perinatal, e a que ocorre até 12 meses após o nascimento, é chamada de infecção pós-natal <sup>65</sup>. Na maioria das vezes, as infecções perinatais causadas por CMV são assintomáticas, contudo, podem estar associadas à hepatoesplenomegalia (aumento no tamanho do fígado e baço) e pneumonia intersticial. No caso da infecção perinatal pós-transfusional, a gravidade da infecção é proporcional à quantidade do sangue contaminado com CMV que foi transfundido no recém-nascido prematuro, podendo causar hepatoesplenomegalia, síndrome séptica e pneumonite, levando a uma rápida piora no estado clínico <sup>66</sup>. O aleitamento materno é considerado o principal meio de contaminação pós-parto, contudo, não se deve restringir a amamentação, pois a chance de o recém-nascido apresentar sintomas clínicos graves devido à aquisição do citomegalovírus são inferiores aos benefícios que a amamentação ocasiona ao mesmo<sup>4</sup>.

Quando a transmissão do CMV ocorre através do órgão transplantado, a doença causada pelo CMV pode ocorrer devido à reativação da infecção latente ou então devido à infecção primária, no caso de pacientes transplantados que são soronegativos para o CMV. A incidência da doença causada pelo CMV em pacientes transplantados varia de 50-75% nos

indivíduos submetidos a transplante de coração ou pulmão, de aproximadamente 50% nos pacientes submetidos a transplante de pâncreas ou rim, entre 9 a 23% após transplante cardíaco, 22 a 29% após transplante hepático e entre 8 a 32% após transplante renal<sup>67</sup>. Nesses pacientes, o CMV causa principalmente pneumonia, doença do trato gastrointestinal, hepatite, encefalite e retinite, devido ao efeito citopático do vírus, afetando vários órgãos e sistemas<sup>13</sup>.

A transfusão sanguínea é um importante fator de risco para a infecção por CMV. Quando o receptor do sangue é soronegativo para o citomegalovírus e o doador é soropositivo, há possibilidade de ocorrer infecção primária no paciente que está recebendo a hemotransfusão, cuja intensidade dos sintomas clínicos vai depender do estado imunológico do indivíduo<sup>4</sup>. Isso pode ocorrer devido à presença de leucócitos infectados com o CMV no sangue do doador que serão transmitidos ao receptor<sup>65</sup>. Outra situação é observada quando o receptor é soropositivo para o citomegalovírus e o doador também, podendo nesse caso haver reinfecção com cepas distintas do CMV ou reativação viral, o que leva a uma elevação do título de anticorpos contra o CMV no sangue do receptor<sup>16</sup>.

## **2.5. Imunopatogênese da infecção por CMV**

As células natural killer (NK) são de grande importância na resposta celular contra o CMV. Um estudo relatou que indivíduos que possuem deficiência de células NK são suscetíveis a infecções por CMV e outros herpesvírus<sup>68</sup>. As células NK podem usar mecanismos citotóxicos (grânulos citoplasmáticos de perforinas e granzimas) e não-citotóxicos (IFN- $\gamma$  e outras citocinas) com o objetivo de destruir as células infectadas pelo CMV e impedir a replicação viral<sup>69</sup>.

Quanto à resposta imune adaptativa, a resposta humoral contra o CMV possui grande importância, pois mesmo não garantindo a proteção, atua no controle da carga viral e conseqüentemente limita a gravidade da doença causada pelo CMV<sup>70</sup>.

Anticorpos contra várias proteínas do CMV são detectáveis no soro de indivíduos após a infecção primária, incluindo aquelas que estão envolvidas na transcrição, como a IE-1, proteínas do tegumento (pp65 e pp150), e as glicoproteínas gB e gH, presentes no envelope viral<sup>70</sup>. A glicoproteína B, que está envolvida com a entrada do vírus na célula, é o principal alvo dos anticorpos neutralizantes. A glicoproteína H também é alvo da resposta humoral, induzindo a produção de potentes anticorpos<sup>2</sup>.

As células TCD4+ e TCD8+ possuem um papel central na manutenção da memória imunológica e na resolução da infecção aguda<sup>59</sup>. Devido a isso, a resposta imune celular

contra o CMV é considerada a resposta mais importante no controle da latência e se torna necessária para impedir a replicação viral descontrolada <sup>70</sup>.

Emery *et al.* (2002), demonstraram que os parâmetros de replicação da infecção primária pelo CMV são muito semelhantes aos da infecção primária por HIV e a taxa de replicação do CMV é rápida, com um tempo de duplicação de viremia de aproximadamente 1 dia <sup>71</sup>.

O CMV utiliza uma variedade de estratégias para evitar a eliminação e escapar do sistema imune do hospedeiro. Para isso, o CMV produz proteínas que irão atuar na regulação da expressão gênica celular, resposta autoimune e indução de citocinas pró-inflamatórias <sup>72</sup>. Um exemplo é a glicoproteína UL40, que pode induzir a expressão de HLA-E em fibroblastos, inibindo a citotoxicidade das células NK por meio da interação entre o complexo receptor inibitório CD94-NKG2A da célula NK e o HLA-E <sup>69</sup>.

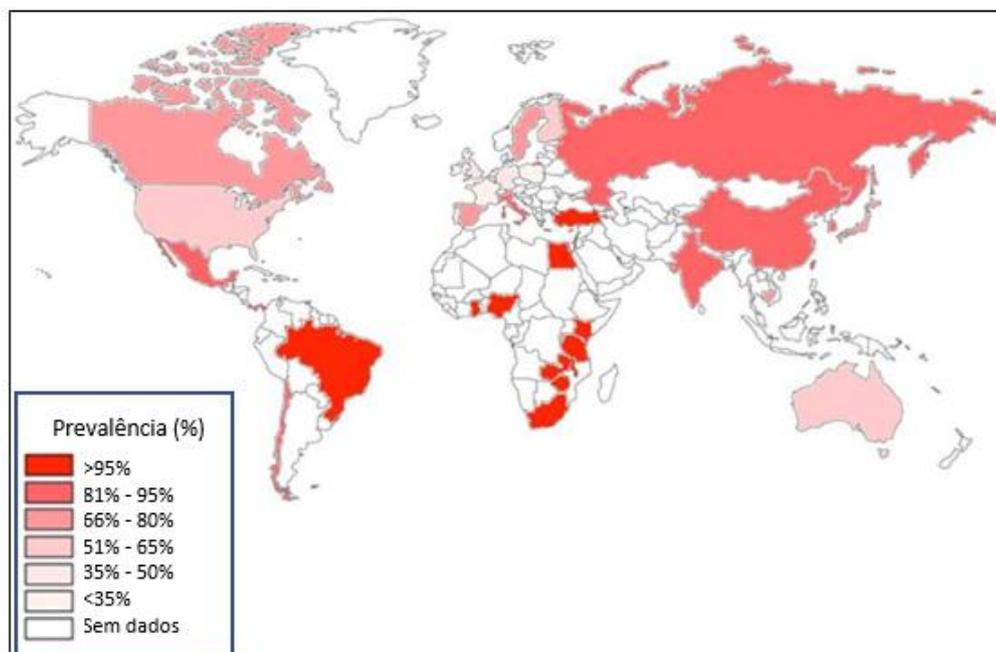
O CMV, através de sua capacidade moduladora na produção de citocinas, conduz a um efeito imunossupressor na medula óssea, além de aumentar a suscetibilidade a infecções secundárias, como as bacterianas e fúngicas <sup>40</sup>. Essa modulação do sistema imune do hospedeiro pode contribuir para o aumento da virulência do CMV, alterando não somente a resposta imune celular, como também a resposta humoral <sup>30</sup>.

Dessa forma, o CMV possui a capacidade de inativar os diversos mecanismos imunológicos, incluindo as defesas intrínsecas, inatas e adaptativas com o objetivo de se replicar e infectar outras células <sup>73</sup>. Porém, a resposta imunológica ao CMV é de grande importância, pois evita a disseminação do CMV no indivíduo infectado.

## **2.6. Epidemiologia**

### **2.6.1. Epidemiologia da infecção por CMV no mundo**

O CMV apresenta ampla distribuição mundial, com prevalências que variam entre 60% e 80% em países desenvolvidos e 80% a 100% em países subdesenvolvidos, estando diretamente relacionadas a fatores socioeconômicos, geográficos e étnicos <sup>7</sup>. Nos Estados Unidos, Europa e Austrália, a soroprevalência do CMV varia de 36% a 77% entre os adultos, ao contrário do que ocorre em países em desenvolvimento, que podem apresentar uma taxa de soropositividade próxima dos 100%, especialmente na África subsaariana <sup>9</sup>. A Figura 5 mostra a distribuição mundial do CMV e suas respectivas soroprevalências.

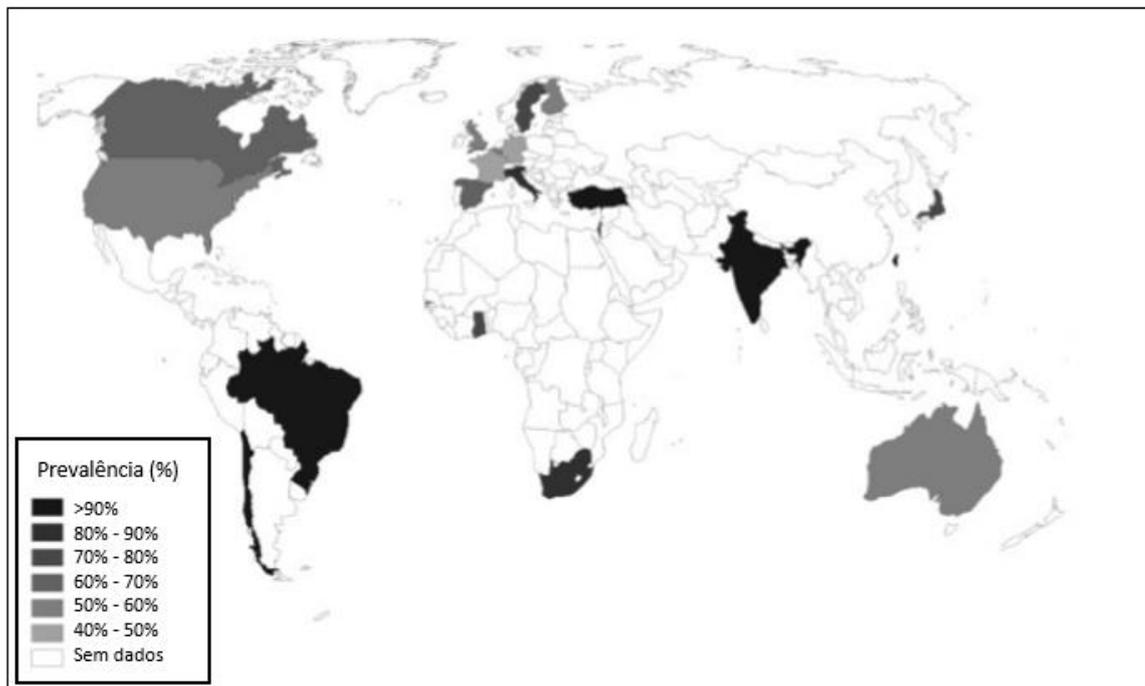


**Figura 5:** Soroprevalência mundial do CMV em adultos de 16 a 50 anos<sup>9</sup>.

A Figura 5 representa uma revisão da literatura feita por Adland *et al.* (2015), que realizaram um levantamento de dados sobre a soroprevalência para o CMV em adultos de 16 a 50 anos de idade da Austrália, Bélgica, Brasil, Canadá, Camboja, Chile, China, Finlândia, França, Gâmbia, Alemanha, Gana, Índia, Israel, Itália, Japão, Quênia, México, Nigéria, Panamá, África do Sul, Espanha, Suécia, Taiwan, Tanzânia, Turquia, Reino Unido, EUA, Zâmbia e Zimbábue, entre os anos de 2005 a 2015<sup>9</sup>. Regiões com populações economicamente menos favorecidas apresentaram maiores prevalências (>95%). Contudo, apesar de o CMV ser mais prevalente em regiões pobres e que apresentam carência em recursos e educação, observa-se que populações de países desenvolvidos não estão isentas de adquirir a infecção por CMV.

Cannon, Schmid e Hyde (2010) verificaram a soroprevalência mundial do CMV em mulheres em idade reprodutiva (Figura 6), e observaram que a infecção por CMV nesse grupo é muito comum, com taxas de soroprevalência variando entre 40% a 100%<sup>8</sup>.

Assim como foi verificado no estudo realizado por Adland *et al.*, a soroprevalência para o CMV foi mais elevada em países subdesenvolvidos<sup>9</sup>. A soroprevalência mostrou-se maior nas mulheres da África, América do Sul e Ásia (>90%). Porém, o estudo revelou que prevalências elevadas para o CMV podem ser encontradas em partes da Europa (Itália e Suécia) e no Oriente Médio (Israel e Turquia). Os Estados Unidos e Europa Ocidental apresentaram menores taxas de soroprevalência (50% a 60%).



**Figura 6:** Soroprevalência mundial do CMV em mulheres com idade reprodutiva de 12 a 49 anos de idade<sup>8</sup>.

Estudos realizados em gestantes demonstram soroprevalências de 46.8% na França <sup>74</sup>, 68.3% na Itália <sup>75</sup>, 92.6% em Havana, Cuba <sup>76</sup>, 87.3% em Nagasaki, Japão <sup>77</sup> e 95% em Santiago, no Chile <sup>78</sup>. Essas variações na soropositividade para o CMV entre os diferentes países estão relacionadas aos hábitos populacionais, higiene, moradia e status socioeconômico do local. Também influenciam de forma crescente na prevalência da infecção a idade e número de gestações. A transmissão do vírus tem sido facilitada pela necessidade crescente de deixar crianças em creches e escolas, onde a transmissão do vírus ocorre facilmente por via oral<sup>8</sup>.

#### 2.6.2. Epidemiologia da infecção por CMV no Brasil

No Brasil, existem poucos estudos sobre a prevalência do CMV. A maior parte dos dados provém de estudos conduzidos por pesquisadores da Região Sudeste. Os principais grupos populacionais investigados em relação ao CMV e relatados na literatura são aqueles que possuem elevado risco para doenças associadas ao CMV, como indivíduos HIV-positivos, indivíduos transplantados e recém-nascidos com infecção congênita.

Estudos epidemiológicos realizados em indivíduos com idades entre 15 e 45 anos de idade, demonstraram uma prevalência para o CMV de 81% na cidade do Rio de Janeiro, e cerca de 90% em Santa Catarina e São Paulo<sup>10,11,12</sup>.

Na Bahia, um estudo realizado na cidade de Salvador em doadores de sangue verificou uma soroprevalência de 87,9% para a infecção por CMV <sup>79</sup>. Em Santa Catarina, um estudo demonstrou soroprevalência de 96,4% e incidência de 2,3% em doadores de sangue <sup>80</sup>.

Em gestantes, estudos relatam prevalências para o CMV que variam de 66.5% a 92% <sup>81</sup>. Um estudo realizado no hospital universitário do Rio de Janeiro entre 2008 a 2012, relatou soropositividade de 95% para anticorpos IgG e 1,2% para anticorpos IgM entre mulheres grávidas <sup>82</sup>. Também já foram verificadas soroprevalências de 76.6% em Sergipe <sup>83</sup>, 97.5% em Vitória <sup>84</sup> e 82% no Mato Grosso do Sul <sup>85</sup>.

Um estudo que avaliou a prevalência de anticorpos contra o CMV em 26 gestantes da região oeste de Santa Maria, no Rio Grande do Sul, verificou que 24 (92.3%) delas possuíam anticorpos IgG anti-CMV, revelando uma elevada chance de transmissão transplacentária do CMV para o feto <sup>86</sup>.

### 2.6.3. Epidemiologia da infecção por CMV na região Norte

Na região Norte, estudos epidemiológicos sobre o CMV são ainda mais escassos, o que dificulta a compreensão da atual situação epidemiológica desta infecção em nossa região. Há o estudo de Serra *et al.* (2009), que investigaram a soroprevalência do CMV em um total de 4.620 amostras de gestantes das regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul, com o objetivo de alertar sobre o risco de infecção congênita. Os autores observaram prevalências que variaram entre 50% e 100% entre os diferentes estados. Na região Norte, o Estado do Amazonas apresentou prevalência de 80,9%, Pará de 85,7% e Roraima e Rondônia de 100% <sup>87</sup>. Medeiros *et al.* (2007) pesquisaram o CMV em 115 doadores de sangue do Centro de Hemoterapia do Pará (HEMOPA), encontrando prevalência de 57% para o CMV <sup>88</sup>.

Silva *et al.* (2011) relataram prevalência de 87% em pacientes de Belém com diferentes quadros de imunodeficiência <sup>89</sup>.

Em Manaus, o estudo mais relevante sobre o CMV, foi realizado por Bastos *et al.* (2014), que investigou a presença de herpesvírus (HHV), enterovírus (EVs) e arbovírus em 165 pacientes com suspeita de infecção aguda do sistema nervoso central <sup>90</sup>. Nesse estudo, o genoma de um ou mais vírus foi detectado em 49 amostras (29.7%). Destas, o CMV foi encontrado em 9 (18.4%). Das 9 amostras com CMV, 4 delas eram de pacientes positivos para HIV e as outras 5 de pacientes imunocompetentes. Esse estudo sugeriu que a presença do CMV no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes imunocompetentes com manifestações

neuroológicas pode desempenhar um papel na meningoencefalite. Foi observada co-infecção viral em 8 pacientes, estando 3 deles com CMV/VZVe 1 com CMV/EVs.

## **2.7. Fatores associados à suscetibilidade à infecção por CMV**

A prevalência para o CMV varia em diferentes países devido a diversos fatores. Por exemplo, a infecção por CMV ocorre mais frequentemente em alguns países do que em outros, fator que pode estar diretamente ligado às diferentes soroprevalências observadas<sup>8</sup>. Outros fatores a serem considerados são tempo e frequência do aleitamento materno, atividade sexual e práticas no cuidado de crianças, além do nível de desenvolvimento do país, uma vez que em países mais desenvolvidos o número de crianças por família é menor, fazendo com que a soroprevalência diminua<sup>8</sup>. Dessa forma, variações na prevalência do CMV entre as diferentes regiões do mundo estão relacionadas principalmente a fatores culturais, características sociodemográficas e comportamentos de risco de indivíduos de cada região<sup>8,16</sup>.

A soroprevalência para o CMV é até 30% mais elevada em grupos de pessoas não brancas, quando se compara com indivíduos caucasianos. Isso pode estar relacionado a vários fatores, entre eles o baixo status socioeconômico e costumes ou condições culturais relacionadas à atividade sexual<sup>8</sup>. Mulheres podem ter maior suscetibilidade à transmissão sexual do CMV do que os homens, além destas geralmente passarem mais tempo cuidando de crianças, seja em casa ou trabalhando em creches<sup>8,16</sup>. Devido a isso, estudos relatam maiores soroprevalências para o CMV em mulheres em comparação aos homens<sup>91,92</sup>.

Indivíduos desfavorecidos economicamente geralmente apresentam elevada soropositividade para a infecção por CMV devido a condições sanitárias inadequadas aos quais são expostos ou ainda por passarem maior tempo expostos a crianças pequenas, devido ao maior número de pessoas na família. A soroprevalência para o CMV também aumenta com a idade, sendo considerada como um fator de risco<sup>8</sup>.

## **2.8. Prevenção**

A prevenção consiste na limitação da exposição ao vírus, que se dá por meio da higienização adequadas das mãos, que deve ser feita principalmente por mães que possuem crianças pequenas e pessoas que trabalham em locais onde há contato constante com crianças, como em creches. O não compartilhamento de talheres e medidas como o isolamento de

indivíduos que apresentam doença generalizada por CMV são importantes providências que dificultam ou impedem a transmissão do citomegalovírus <sup>56,93</sup>.

A transmissão por contato sexual também pode ocorrer, pois altos títulos do CMV podem estar presentes no sêmen e secreções do cérvix<sup>16</sup>. Assim, o Ministério da Saúde preconiza como medidas preventivas a redução do número de parceiros e a utilização de preservativo durante as relações sexuais <sup>94</sup>.

Em pacientes transplantados, há dois métodos para prevenir a doença por CMV. O primeiro é através de tratamento preventivo com ganciclovir antes do início da doença. Para isso, esses pacientes são submetidos à vigilância através da antigenemia para citomegalovírus, verificação de viremia ou por PCR. O segundo método de prevenção é através da administração de ganciclovir cerca de 90 a 100 dias após o transplante, que é o período em que se considera que esses pacientes estão em risco de doença pelo CMV<sup>19</sup>.

Collinet *et al.* (2004) propuseram cinco diferentes métodos que podem ser colocados em prática para a prevenção da infecção congênita por CMV: 1) Rotina de triagem do CMV no início da gravidez para prevenção primária; 2) Diagnóstico pré-natal de complicações congênicas de infecção por CMV; 3) Testes sorológicos durante a gravidez; 4) Exame sorológico ao nascimento; 5) Rastreamento de perda auditiva no nascimento<sup>95</sup>.

O desenvolvimento de uma vacina contra o CMV possui grande importância também do ponto de vista econômico, em razão dos custos envolvidos decorrente da doença causada por esse vírus. Ainda não há vacina disponível principalmente devido à característica de infecção latente do CMV, falta de indução de proteção da vacina e problemas encontrados em estudos clínicos <sup>96</sup>.

## **2.9. Diagnóstico e tratamento**

O diagnóstico da infecção por CMV se baseia na avaliação clínica do paciente e na sorologia. Os anticorpos da classe IgM são os primeiros a aparecer, permanecendo no soro por até 60 dias <sup>59</sup>. Há várias técnicas laboratoriais que podem ser utilizadas para o diagnóstico da infecção por CMV, sendo as mais utilizadas as que possuem baixo custo e geram resultados mais rapidamente<sup>4</sup>. Entre as técnicas sorológicas, a mais amplamente utilizada é o ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), que detecta antígenos ou anticorpos específicos contra o CMV <sup>97</sup>.

Na suspeita de infecção fetal por CMV, o diagnóstico confirmatório se dá por meio da amplificação do DNA viral no líquido amniótico (amniocentese) pela técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) ou pela cultura do vírus <sup>98</sup>. A técnica de PCR é a mais utilizada

atualmente, por proporcionar resultados rápidos e apresentar alta sensibilidade e especificidade. A cultura viral apresenta sensibilidade variável entre 50 a 80% e especificidade de 98 a 100%, mas há demora na obtenção do resultado (2 a 3 semanas)<sup>98</sup>.

Outra técnica que pode ser utilizada para diagnóstico, é a antigenemia para CMV, que consiste em um ensaio de imunofluorescência que detecta antígenos precoces do CMV. Por meio desta técnica, é possível liberar o resultado em até 3 horas<sup>4</sup>.

O Ministério da Saúde recomenda três técnicas laboratoriais para o diagnóstico da infecção por CMV: 1) Isolamento viral em cultura de fibroblastos humanos (considerado o método padrão ouro convencional); 2) Detecção do DNA viral pela Reação em Cadeia da Polimerase (PCR); 3) Testes sorológicos (IgM anti-CMV e IgG anti-CMV)<sup>94</sup>.

O tratamento pode ser feito utilizando os fármacos ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarnet<sup>9</sup>. Nos casos de infecção congênita por CMV, recomenda-se o tratamento com ganciclovir apenas nos lactentes que apresentam doença sintomática grave, que esteja acometendo o sistema nervoso central e que sejam capazes de iniciar o tratamento no primeiro mês após o nascimento, pois o ganciclovir está associado a significativa toxicidade<sup>58</sup>.

O Ministério da Saúde preconiza para o tratamento da infecção congênita ou perinatal por CMV, a utilização ganciclovir e sua pró-droga valganciclovir. Contudo, a utilização desses dois antivirais é limitada, devido a potencial toxicidade que possuem<sup>94</sup>.

Até o momento não há nenhuma vacina que seja eficaz contra o CMV. Existem fármacos utilizados no tratamento que inibem a replicação viral, contudo, são ineficazes devido à alta toxicidade, baixa biodisponibilidade e também devido ao surgimento de cepas de CMV resistentes<sup>6</sup>.

## **2.10. CMV versus doenças hematológicas**

A intensidade e os sintomas clínicos da citomegalovirose variam e incluem distúrbios sistêmicos, como doenças hematológicas, meningoencefalite ou hepatite, levando a altas taxas de mortalidade<sup>99</sup>.

Complicações graves e fatais em indivíduos imunocompetentes resultantes da infecção pelo CMV podem não ser tão raras como se acredita. Uma revisão sistemática realizada por Rafailidis *et al.* (2008) relataram infecção grave por CMV em 290 adultos imunocompetentes. Colite, meningite, encefalite e mielite transversa foram as complicações mais frequentes

verificadas nesses indivíduos. Vinte e cinco deles apresentavam distúrbios hematológicos, incluindo trombocitopenia, anemia hemolítica, coagulação intravascular disseminada, pancitopenia, alterações mielodisplásicas e ruptura esplênica<sup>100</sup>.

Em um banco de sangue do estado da Bahia, a soroprevalência para o CMV em 470 pacientes com doenças hematológicas foi de 89.4%, sendo que entre os indivíduos portadores de “outras anemias” a prevalência foi de 78.9% e entre os que apresentavam outros distúrbios, tais como anemia falciforme, câncer, hemofilia e hemoglobinopatias a prevalência foi de 85%<sup>4</sup>. Têm-se observado que a infecção pelo CMV desempenha um papel importante na progressão de diversas doenças hematológicas crônicas, como hemoglobinopatias, linfomas, mielomas, hemofilias e anemia aplástica e falciforme, afetando o trato gastrointestinal (causando colite), pulmões (causando pneumonia) e sistema nervoso central (causando mielite transversa, encefalite e meningite), podendo levar à morte<sup>4</sup>.

Um estudo retrospectivo realizado por Nguyen *et al.* (2001), relatou uma prevalência crescente de pneumonite por CMV em leucêmicos entre os anos de 1992 e 1997, cuja frequência dobrou de 1,4% para 2,8% em 5 anos. A taxa de mortalidade devido à pneumonia associada ao CMV foi de 57%. As mortes ocorreram cerca de 15 dias após o início da pneumonia, revelando que o CMV é uma importante causa de pneumonia em adultos com leucemia, principalmente nos que são submetidos à terapia imunossupressora<sup>101</sup>. Outro estudo que analisou registros de casos de crianças com linfoma não-Hodgkin (LNH) ou leucemia linfoblástica aguda (LLA) entre os meses de janeiro de 2007 e março de 2010, mostrou que a infecção por CMV pode causar citopenias prolongadas após quimioterapia convencional<sup>102</sup>.

Um estudo realizado no Brasil observou uma elevada prevalência da infecção ativa por CMV em pacientes hemofílicos e sugeriu uma possível associação entre a infecção por CMV e a ocorrência de sangramento gastrointestinal nos mesmos. De 100 pacientes com hemofilia, 25 deles apresentaram positividade para o CMV e 24 desses 100 pacientes eram positivos para o HIV-1. Nos pacientes com HIV, foi detectado o DNA do CMV em 6 indivíduos (25%). Nos pacientes sem HIV (60 hemofílicos), 21 deles eram DNA-CMV positivos, com 10 apresentando sangramento gastrointestinal comparado a apenas 9 de 39 pacientes que eram DNA-CMV negativos<sup>103</sup>.

Embora não ocorra com frequência, há relatos de colite por CMV em pacientes imunocompetentes que têm esferocitose hereditária. Um desses relatos foi observado em um adolescente imunocompetente de 15 anos de idade com esferocitose hereditária, que manifestou diarreia severa, sendo necessário tratamento com ganciclovir. A colite por CMV

em imunocompetentes, embora ocorra raramente, deve ser considerada no diagnóstico diferencial, especialmente quando o curso da doença não é explicado por outras causas <sup>104</sup>.

Um estudo sorológico realizado na cidade de Yazd, uma das mais populosas do Irã, verificou a presença de anticorpos IgM e IgG contra o CMV em pacientes com talassemia beta maior. Dos 96 pacientes avaliados, detectou-se anti-IgM em 5.2% deles, e anti-IgG em 95,9%. Quando se analisou o intervalo de tempo entre as transfusões sanguíneas, observou-se que a positividade foi maior nos pacientes cujo intervalo entre as transfusões foi de 20 dias, apresentando estes 71.4% de soropositividade para CMV-IgG e 60% para CMV-IgM, mostrando o risco de infecção pelo CMV através da transfusão sanguínea. A prevalência de CMV IgM foi mais elevada nas mulheres com talassemia <sup>105</sup>.

O CMV vem sendo relatado como causa de Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI). A PTI é uma doença hematológica autoimune, sendo uma causa comum de trombocitopenia adquirida e tem como característica a diminuição da quantidade de plaquetas, devido a destruição destas por auto-anticorpos <sup>106</sup>. Diversos agentes infecciosos têm sido relacionados à PTI, que desencadeiam um processo autoimune contra os trombócitos, sendo estas infecções geralmente sem severidade e temporárias. Contudo, casos de PTI vêm sendo considerados secundários a uma infecção persistente <sup>107</sup>. Na China, um estudo verificou a especificidade da infecção por CMV em 81 crianças com púrpura trombocitopênica imune. Foi observado que os pacientes com PTI que possuíam infecção pelo CMV tinham maior tendência de sofrer uma exacerbação da doença, além de serem refratários e apresentarem cronificação da PTI. Isso mostra que o CMV é um importante fator de risco para ocorrência de PTI severa e persistente durante a infância <sup>108</sup>.

O CMV também tem sido relatado como causa de Aplasia Pura de Células Vermelhas (APCV). A APCV é uma síndrome clínica caracterizada por anemia, reticulocitopenia grave e ausência ou quantidades muito baixas de células precursoras eritróides na medula óssea, podendo esse distúrbio ser congênito ou adquirido <sup>61</sup>. A APCV adquirida é associada a infecções virais, doenças autoimunes e uso de medicamentos <sup>109, 110, 111</sup>. O mecanismo exato que leva o CMV a induzir APVC continua incerto. Acredita-se que a infecção pelo CMV desencadeia uma resposta imunológica contra as células estaminais hematopoiéticas ou precursores eritróides, ocasionando a inibição da proliferação das unidades formadoras de colônia eritróides (CFU-E) <sup>61</sup>.

Em um estudo realizado na China, verificou-se a associação do CMV e EBV em 7 crianças com APCV. Os pacientes apresentavam palidez e esfregaços de medula e contagem das células sanguíneas revelaram anemia, reticulocitopenia e aplasia de eritroblastos. Os testes

sorológicos e moleculares demonstraram positividade para o CMV em 4 pacientes e para EBV em 3. Um dos pacientes com APVC associada ao CMV não respondeu aos tratamentos, apresentando anemia persistente e, conseqüentemente, dependia de transfusões sanguíneas. Por fim, este paciente foi submetido a um transplante de células tronco do cordão umbilical, mas veio a óbito devido a uma pneumorragia <sup>112</sup>. Na Índia, foi relatado o caso de uma criança de 3 anos de idade, que apresentava anemia severa devido à APVC. Após exclusão das causas mais prováveis da doença, a infecção congênita por CMV foi diagnosticada como a causa da APVC. Isso mostra que durante a infância, a infecção pelo citomegalovírus deve ser considerada como diagnóstico diferencial de aplasia pura de células vermelhas <sup>113</sup>.

A anemia hemolítica também tem sido associada à infecção por CMV <sup>61</sup>. Foi relatado um caso de anemia hemolítica por aglutinina fria em um indivíduo imunocompetente infectado com CMV. Esse tipo de anemia hemolítica autoimune pode ser causada por infecções, doenças linfoproliferativas ou ser idiopática. O paciente do estudo, que tinha 55 anos de idade, apresentou anemia severa e um alto título de anticorpos frios, manifestando sintomas graves <sup>114</sup>.

Há casos de adultos saudáveis que adquiriram Coagulação Intravascular Disseminada (CID) devido a uma infecção aguda pelo CMV. A CID é uma complicação potencialmente fatal e que ocorre raramente em indivíduos imunocompetentes <sup>115</sup>. Um desses relatos é o de uma mulher previamente saudável de 63 anos de idade, que relatou fadiga, mialgia, calafrios, febre, tosse e falta de ar progressiva durante uma semana. Com a piora do quadro, os diversos testes revelaram que a paciente apresentava síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), grave CID e infecção aguda pelo CMV. Tendo sido descartadas outras causas de CID e detectando-se altos títulos de IgM anti-CMV, superiores ao de IgG, sugeriu-se como causa da coagulação intravascular disseminada a infecção aguda pelo CMV <sup>116</sup>. Em outro caso foi verificada a associação da infecção por CMV com pneumonite e CID em uma mulher saudável de 39 anos de idade. A paciente relatou na emergência, sintomas como febre, suor e calafrios que permaneciam há 10 dias. Testes sorológicos detectaram anticorpos IgM e IgG contra o CMV e os testes moleculares confirmaram a positividade para infecção por CMV. Dois dias após sua admissão, houve piora do quadro com desenvolvimento de insuficiência respiratória e coagulopatia. Diante desses casos e sabendo-se da alta prevalência do CMV na população em geral, o diagnóstico da infecção por CMV em síndromes virais inexplicáveis e principalmente em anormalidades hematológicas precisa ser levado em consideração pelos médicos <sup>115</sup>.

A Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) também foi associada com a infecção por CMV <sup>117</sup>. O CMV é capaz de infectar diretamente os megacariócitos e, assim, diminuir a produção de plaquetas <sup>107</sup>.

Em pacientes com anemia falciforme, sabe-se pouco sobre o impacto que o CMV pode causar nestes. Na literatura, há apenas dois relatos de infecção por CMV nesses pacientes: um caso de insuficiência hepática fulminante e outro de pneumonia fatal <sup>118</sup>.

O recente aumento no uso de terapias imunossupressoras em pacientes com diferentes doenças hematológicas (principalmente naqueles com desordens linfoproliferativas) tem levado a um aumento na incidência de infecções virais, particularmente o CMV, que é um patógeno oportunista e possui elevada prevalência <sup>119</sup>.

Desta forma, diante dos diversos relatos encontrados na literatura sobre a possível associação do CMV com diversas doenças hematológicas e levando em consideração a alta prevalência da infecção por CMV no Brasil e Região Norte, estudos epidemiológicos na Amazônia Ocidental voltados para a infecção por CMV nesses pacientes são de grande importância e se fazem necessários, pois até o momento desconhece-se a prevalência desse vírus na Amazônia Ocidental e pouco se sabe sobre a influência desta infecção nesses pacientes, visto que indivíduos que possuem distúrbios hematológicos podem apresentar em menor ou maior grau certa imunossupressão, que pode ser induzida tanto pela doença hematológica que possuem como pelo tratamento a que são submetidos.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Caracterizar sorologicamente a infecção por CMV em pacientes com doenças hematológicas atendidos no HEMOAM.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Estimar a soroprevalência da infecção por CMV em pacientes com doenças hematológicas;
- Investigar os níveis séricos de IgM anti-CMV na população estudada;
- Identificar as possíveis características sociodemográficas dos indivíduos estudados, que possam estar relacionadas à suscetibilidade à infecção por CMV;
- Identificar os distúrbios hematológicos mais frequentes em indivíduos infectados.

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1. Aspectos Éticos**

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM, CAAE: 64929317.0.3001.0009) de acordo com o que determina a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, a qual preconiza as diretrizes e Normas Regulamentares da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.

### **4.2. Caracterização da População Investigada**

Esta pesquisa tratou-se de um estudo epidemiológico transversal. Os participantes selecionados para o presente estudo foram indivíduos diagnosticados com alguma doença hematológica atendidos na Fundação HEMOAM. Foram selecionados indivíduos de ambos os gêneros, crianças e adultos, de diferentes idades e etnias. Todos que decidiram participar foram convidados a assinar um termo de consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e se submeteram a um inquérito epidemiológico para coleta de dados sociodemográficos. Os participantes menores de idade foram incluídos no estudo mediante a assinatura do termo de consentimento pelo responsável legal.

O tamanho amostral foi calculado utilizando a ferramenta online OpenEpi ([www.openepi.com](http://www.openepi.com)) considerando um intervalo de confiança de 95%. Foram coletadas 323 amostras sanguíneas de pacientes com diferentes doenças hematológicas, obtidas no período de um ano. Um profissional devidamente treinado, funcionário do Laboratório de Análises Clínicas da Instituição foi responsável pela coleta de amostras sanguíneas. As amostras foram obtidas por um sistema de colheita a vácuo, em tubos contendo EDTA como anticoagulante para a obtenção de plasma, soro e de células mononucleadas do sangue periférico (PBMC–Peripheral Blood Mononuclear Cell).

Após a coleta, as amostras foram encaminhadas para o laboratório de Virologia e Imunologia do INPA, sendo então processadas e armazenadas em – 80 °C até o momento do uso.

### **4.3. Diagnóstico Sorológico da infecção por CMV**

O plasma ou soro dos indivíduos foram testados para presença de anticorpos IgG e IgM anti-CMV, por meio de um ensaio imunoenzimático, realizado de acordo com as informações do fabricante (*Serion ELISA classic, SerionGmbH, Germany*). Em resumo, as

amostras de plasma juntamente com os controles foram adicionadas em uma microplaca de 96 micropoços revestida com antígenos provenientes do CMV. Após um período de incubação de uma hora a 37° C, lavou-se a placa 5 vezes com solução de lavagem para a eliminação dos anticorpos inespecíficos que não se ligaram aos antígenos virais presentes na placa. Em seguida, adicionou-se um conjugado composto por um anticorpo ligado à enzima peroxidase, e novamente a placa foi incubada por mais uma hora a 37° C.

Após esse período, foi adicionado o substrato (peróxido de hidrogênio-TMB) a placa, que foi mais uma vez incubada a 37° C por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se a solução de parada e a densidade ótica resultante do teste foi medida em espectrofotômetro utilizando um filtro de 405nm. Determinou-se a positividade do teste de acordo com a fórmula cut-off indicada pelo fabricante.

O kit utilizado para detecção de anticorpos anti-CMV forneceu dois valores que foram multiplicados pelas médias dos controles positivos (Tabelas 1 e 2).

**Tabela 1.** Fórmula para cálculo do cut-off fornecido pelo kit para detecção de IgG anti-CMV

DO = 0,496 x média dos controles positivos (correspondendo ao maior valor do cut-off)	} Intervalo do cut-off
DO = 0,344 x média dos controles positivos (correspondendo ao menor valor do cut-off)	

**Tabela 2.** Fórmula para cálculo do cut-off fornecido pelo kit para detecção de IgM anti-CMV

DO = 1,007 x média dos controles positivos (correspondendo ao maior valor do cut-off)	} Intervalo do cut-off
DO = 0,736 x média dos controles positivos (correspondendo ao menor valor do cut-off)	

Após o valor correspondente à média dos controles ter sido multiplicado ao menor e maior valor fornecido pelo kit, obteve-se o intervalo do cut-off. Foram consideradas positivas apenas as amostras com valor de D.O. superior ao maior valor de cut-off. As amostras que apresentaram D.O. entre o menor e maior valor (zona cinza) obtido, foram novamente testadas, uma vez que quando isso ocorre, não é possível afirmar com certeza se o valor encontrado deve ser considerado como positivo ou negativo.

#### 4.4. Teste de avides de IgG

Com o intuito de diferenciar primo infecção de reativação, amostras dos pacientes que foram positivos para IgM foram submetidas ao teste de avides de IgG. Para este ensaio, foi utilizado o mesmo protocolo do ELISA descrito no tópico anterior, assim como o mesmo kit comercial (*Serion ELISA classic, Serion GmbH, Germany*). Contudo, foi acrescentado apenas uma etapa de eluição com 8M de solução de ureia, como agente dissociativo de ligações

antígeno-anticorpo de baixa avidéz, conforme descrito anteriormente<sup>132</sup>. Inicialmente, as amostras diluídas foram adicionadas aos poços da placa. Em seguida, a placa foi encubada por 1h a 37°C, com posterior lavagem dos poços com o tampão de lavagem fornecido pelo kit.

Após a lavagem, adicionou-se 100uL de solução de ureia 8M, seguida por incubação de 5 minutos em temperatura ambiente. Em seguida, a placa foi lavada 3 vezes e em seguida foram realizadas as etapas de aplicação do conjugado, substrato e leitura das absorbâncias conforme descrito acima. Os testes foram realizados em duplicata, sendo que as amostras foram testadas com adição de 8M de ureia e sem ureia, para posterior cálculo do índice de avidéz, de acordo como descrito anteriormente. O index de avidéz foi calculado por meio da razão dos valores de OD das amostras que foram tratadas com 8M de ureia pela os valores de OD das amostras que não foram tratadas com ureia, multiplicado por 100 ( $\text{IgG}+8\text{M ureia}/\text{IgG} \times 100$ ). Índice de avidéz <45% foi considerado como indicativo de infecção recente e >65%, como reativação.

#### **4.4. Análise dos dados**

Inicialmente foi obtida estatística descritiva de todas as características sociodemográficas obtidas, sendo calculadas medidas de tendência central (média, moda, mediana) e de dispersão (desvio padrão, variância, erro padrão). Os resultados das análises foram categorizados conforme a normalidade.

Para identificar os fatores relacionados à suscetibilidade a infecção por CMV, empregou-se análise bivariada considerando como medida de efeito a razão de prevalências.

Foi realizada a estimativa de *Odds Ratio* (OR) para avaliar a relação entre fatores sóciodemográficos e o tipo de doença hematológica com a suscetibilidade à infecção por CMV. Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio dos programas graphpad Prism 5.0 (2015) e Biostat 5.0v (Ayres *et al.*, 2015). Em todas as análises estatísticas, foram consideradas significantes as análises que obtiverem valor de  $p < 0,05$ .

#### **4.8. Critérios de inclusão e exclusão**

Para o paciente participar da pesquisa, o único critério de inclusão adotado foi ser portador de alguma doença hematológica. Pacientes que em estado muito grave, como por exemplo, pacientes de UTI (inscientes) e/ou em estágio terminal, não foram incluídos na pesquisa no sentido de evitar qualquer situação de estresse a esses pacientes.

#### **4.9. Garantias Éticas**

Asseguramos ao participante da pesquisa confidencialidade, bem como o direito de recusar-se a responder as perguntas que ocasionassem constrangimentos de qualquer natureza. Todas as informações geradas pelo presente estudo foram conduzidas no mais absoluto sigilo e os pacientes tiveram acesso aos dados gerados pelo estudo sempre que desejaram.

#### **4.10. Riscos e Benefícios**

Os riscos para os participantes da pesquisa foram minimizados, uma vez que os mesmos foram submetidos apenas à coleta de sangue e a uma entrevista onde foram coletados dados sociodemográficos.

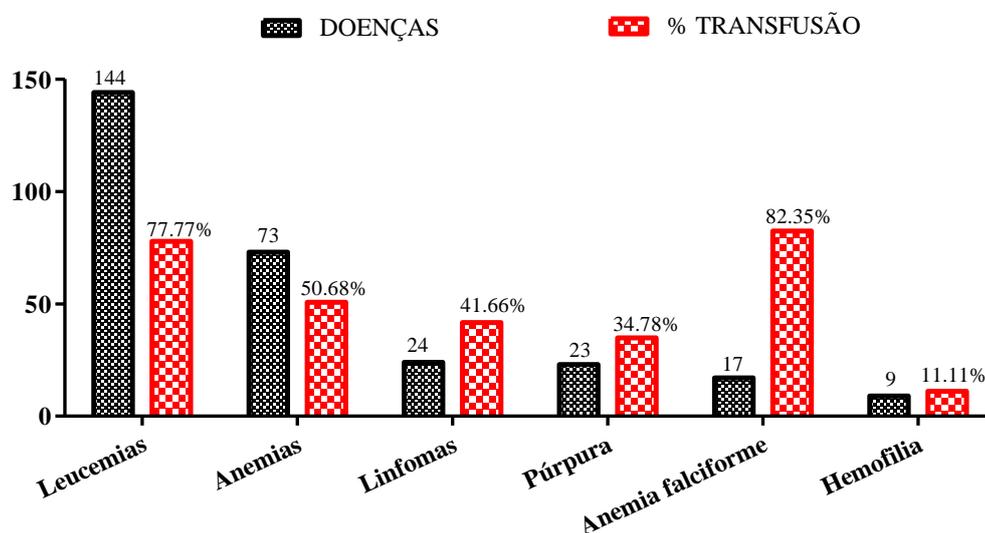
As informações geradas pelo presente estudo podem auxiliar no diagnóstico e na compreensão da evolução de diversas doenças hematológicas de pacientes infectados com CMV. Tais dados promovem um maior esclarecimento em relação à morbidade, patogenia e os principais comportamentos de risco associados à infecção pelo CMV.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Frequência das principais desordens hematológicas na população estudada

As principais doenças hematológicas e a frequência de transfusões verificadas no presente estudo estão demonstradas na Figura 7. A leucemia foi a doença hematológica mais frequente observada neste estudo (n=144).

Dentre o total de pacientes leucêmicos, 112 deles (77,77%) receberam uma ou mais transfusões no último ano. Anemia de diferentes etiologias foi a segunda doença mais frequente, com 50,68% desses pacientes apresentando anemia mais grave, necessitando por isso serem submetidos a várias transfusões.



**Figura 7:** Relação doenças x transfusão das principais doenças hematológicas.

Dentre os pacientes com linfoma e púrpura trombocitopênica, a frequência de transfusão foi de 41,66% e 34,78%, respectivamente. Os pacientes com anemia falciforme apresentaram a maior frequência (82,35%) de transfusão e, dentre os pacientes hemofílicos, apenas um declarou receber transfusão. Desta forma, observa-se que a frequência de transfusão sanguínea é consideravelmente elevada entre os pacientes estudados, uma vez que dentre o total de 323 pacientes analisados no presente estudo, 197 (60,99%) declararam ter recebido uma ou mais transfusões no último ano.

Ao se estratificar os grupos, observou-se que dentre as leucemias, a mais frequente foi a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) com 65,27% de frequência, seguida da Leucemia Mieloide Aguda (LMA), Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e Leucemia Linfóide Crônica

(LLC), com frequências de 15,97%, 6,94% e 1,38, respectivamente. Dentre os 144 pacientes leucêmicos, 15 deles (10,41%) não informaram o tipo de leucemia.

Com relação às anemias, dos 90 pacientes pertencentes a esse grupo, 36,66% deles não informaram o tipo de anemia. Estratificando-se o grupo de anemias, foi verificada maior frequência de pacientes com anemia falciforme (18,88%), seguida da anemia aplástica e anemia hemolítica (ambas com 12,22%). Os tipos de anemia que apresentaram menor frequência na população estudada foram: anemia crônica (6,66%), ferropriva (4,44%), anemia grave (3,33%), anemia de Fanconi (2,22%), megaloblástica (2,22%) e anemia perniciosa (1,11%). Pacientes com anemia falciforme foram os que mais receberam transfusão sanguínea num período de um ano (82,5%), dentre todos os indivíduos analisados.

Entre os linfomas, o mais frequente foi o linfoma de Hodgkin (54,16%), seguido do linfoma não-Hodgkin (20,83%), linfoma de Burkitt (8,33%) e linfomas de etiologia indeterminada (16,66%).

## 5.2. Soroprevalência para infecção por CMV

Foi realizada a sorologia em 323 pacientes, tendo como resultado geral a ocorrência de soropositividade para infecção pelo CMV em 295 pacientes, com os 28 restantes apresentando sorologia negativa (Tabela 3). Os resultados demonstraram uma soroprevalência de 91,3% para IgG anti-CMV entre os indivíduos testados.

**Tabela 3.** Prevalência da infecção por CMV em portadores de doenças hematológicas atendidos na fundação HEMOAM.

Anti-CMV (IgG)	N	Total (%)
<b>Soropositivo</b>	295	91,3
<b>Soronegativo</b>	28	8,7
<b>Total</b>	323	100

Com o intuito de verificar infecção ativa por CMV entre os pacientes analisados no estudo, realizou-se também sorologia para a presença de anticorpos do tipo IgM. Observou-se que 5,3% dos pacientes estudados apresentavam sororeatividade para IgM anti-CMV (Tabela 4). Dos 323 pacientes analisados, 17 apresentaram resultados reagentes para a presença de IgM.

**Tabela 4.** Detecção de IgM anti-CMV em portadores de doenças hematológicas atendidos na fundação HEMOAM.

Anti-CMV (IgM)	N	Total (%)
<b>Soropositivo</b>	17	5,3
<b>Soronegativo</b>	306	94,7
<b>Total</b>	323	100

Todos os 17 pacientes com resultado reagente para anti-CMV IgM também apresentaram positividade para a presença de anti-CMV IgG. Alguns dados referentes a esses pacientes são apresentados na Tabela 5.

**Tabela 5.** Dados sociodemográficos dos pacientes que apresentaram reatividade para anti-CMV IgM.

Doenças hematológicas	N	Gênero (n)	Idade (média)	Grupo étnico (n)	Ocupação (n)	Transfusão (n)	OR (95%IC)	p
<b>Anemias de diferentes etiologias</b>	7	F (6) M (1)	46	Pardo (6) Branco (1)	Aposentada (1) Autônoma (1) Dona de casa (3) Estudante (1) Fisioterapeuta (1)	Sim (3) Não (4)	(0.69-5.10)	0.327
<b>Leucemia</b>	7	F (2) M (5)	29	Pardo (5) Branco (2)	Desempregado (3) Dona de casa (2) Não tem (2)	Sim (5) Não (2)	(0.32-2.32)	0.968
<b>Linfoma de Burkitt</b>	1	M	5	Pardo	Não possui	Sim	-	-
<b>Linfoma não-Hodgkin</b>	1	M	45	Pardo	Técnico de hemoterapia	Não	-	-
<b>Plaquetopenia</b>	1	F	52	Pardo	Agricultor	Não	-	-

OR= Odds Ratio; IC= Intervalo de confiança.

Dentre os pacientes apresentados na tabela acima, 47% pertenciam ao gênero masculino e 53% ao feminino, observando-se uma média de idade de 35 anos. A maior parte deles se autodeclarou pardo (82,3%) e 53% informaram ter recebido uma ou mais transfusões no último ano. Pacientes com algum tipo de anemia ou leucemia foram os mais frequentes (ambos representando 41,2% da população anti-CMV IgM positivos).

Dentre os pacientes com positividade para anti-CMV IgM cujas informações foram apresentadas na tabela anterior, o maior valor de OD referente ao nível sérico de anticorpos IgM foi observado em um paciente com 9 anos de idade, gênero masculino, pardo e estudante, que havia sido submetido a transfusões, tendo sido diagnosticado com anemia aplástica. Esse paciente, até o momento da entrevista, havia recebido 3 transfusões no último ano, pertencendo a uma família com renda de 2 a 5 salários mínimos.

Na Tabela 6, observa-se a soroprevalência da infecção por CMV de acordo com as doenças hematológicas. Dos 144 pacientes com algum tipo de leucemia, 131 deles apresentaram resultado positivo para a infecção por CMV (91%).

Entre os 90 pacientes com algum tipo de anemia, 84 apresentaram soropositividade (93%).

As soroprevalências mais elevadas observadas quando se considerou o N amostral total (323) foram de 40,5% (entre os pacientes com leucemia) e 26% (entre pacientes com anemia de diferentes etiologias).

**Tabela 6.** Soroprevalência da infecção por CMV de acordo com as desordens hematológicas.

<b>DOENÇAS HEMATOLÓGICAS</b>	<b>N total</b>	<b>POSITIVO n (%)</b>	<b>NEGATIVO n (%)</b>	<b>OR (95%IC)</b>	<b>p</b>
Anemia (Aplástica, Falciforme, Hemolítica e outras)	90	84 (93,3)	6 (6,7)	1.45 (0.57-3.72)	0.565
Doenças Plaquetárias	39	37 (94,9)	2 (5,1)	1.86 (0.42-8.18)	0.592
Esferocitose	1	-	1 (100)	-	
Hemofilia	9	9 (100)	-	-	
Hemoglobinopatia	2	2 (100)	-	-	
Leucemia	144	131 (91,0)	13 (9,0)	0.92 (0.42-2.00)	0.994
Linfoma	24	22 (91,7)	2 (8,3)	1.04 (0.23-4.70)	0.751
Mieloma Múltiplo	3	3 (100)	-	-	
Policitemia	1	-	1 (100)	-	
Síndrome Mielodisplásica	2	2 (100)	-	-	
Talassemia	3	2 (66,7)	1 (33,3)	-	
Não Responderam	5	3 (60)	2 (40)	-	

OR= Odds Ratio; IC= Intervalo de confiança.

Dentre os pacientes com leucemia, ao estratificar-se esse grupo em subgrupos, observou-se que a maior frequência de positividade para a infecção por CMV ocorreu nos subgrupos: LLC – 100% (dos 2 pacientes, 2 apresentaram positividade), LMA – 95,6% (dos 23 pacientes, 22 apresentaram positividade), LLA – 90,4% (dos 94 pacientes, 85 apresentaram positividade) e LMC – 90% (dos 10 pacientes, 9 apresentaram positividade). Não se observou associação estatisticamente significativa entre a soropositividade para a infecção por CMV e o tipo de doença hematológica (valor de  $p > 0,05$ ).

Quando se estratificou a soroprevalência de acordo com o gênero (Tabela 7), observou-se que a soropositividade para o CMV foi levemente maior entre as mulheres (92,1%) do que entre os homens (90,5%). Contudo, essa diferença não foi estatisticamente significativa (valor de  $p > 0,05$ ).

**Tabela 7.** Soroprevalência da infecção por CMV de acordo com o gênero.

<b>Gênero</b>	<b>N</b>	<b>Soropositivos</b>	<b>Soronegativos</b>	<b>OR (95%IC)</b>	<b>p</b>
<b>Masculino</b>	158	143 (90,5%)	15 (9,5%)	0.81 (0.37-1.77)	0.750
<b>Feminino</b>	165	152 (92,1%)	13 (7,9%)		

OR= Odds Ratio; IC= Intervalo de confiança.

### 5.3. Perfil sociodemográfico da população estudada

Ao se analisar as características sociodemográficas da população, verificou-se que a maioria dos indivíduos se autodeclarou de cor parda (207 de 323 pacientes, ou 64%) e solteiro (228 de 323 pacientes, ou 70,5%), com média de idade de 26 anos.

Os pacientes pardos e negros apresentaram prevalência de positividade de 92,3% e 91,3%, respectivamente, enquanto os indivíduos brancos, 89,9% e morenos 75%. Contudo, não se observou associação estatisticamente significativa entre a soropositividade para a infecção por CMV e a cor ou estado civil dos entrevistados.

**Tabela 8.** Soroprevalência da infecção por CMV de acordo com as variáveis sociodemográficas

<b>Características Sociodemográficas</b>	<b>N total</b>	<b>POSITIVO n (%)</b>	<b>NEGATIVO n (%)</b>	<b>OR (95%IC)</b>	<b>p</b>
<b>MÉDIA DE IDADE (Em anos)</b>	26				
<b>COR</b>					
Negro (a)	23	21 (91,3)	2 (8,7)	0.99 (0.22-4.48)	0.704
Branco (a)	89	80 (89,9)	9 (10,1)	0.78 (0.34-1.80)	0.728
Pardo (a)	207	191 (92,3)	16 (7,7)	1.37 (0.62-3.02)	0.551
Moreno (a)	4	3 (75)	1 (25)	-	
<b>ESTADO CIVIL</b>					
Solteiro (a)	228	204 (89,5)	24 (10,5)	0.37 (0.12-1.10)	0.105
Casado (a)	64	60 (93,8)	4 (6,2)	1.53 (0.51-4.58)	0.603
União Estável	22	22 (100)	-	-	
Viúvo (a)	7	7 (100)	-	-	
Divorciado (a)	2	2 (100)	-	-	

OR= Odds Ratio; IC= Intervalo de confiança.

Em relação a variável renda familiar, observou-se que a maioria dos entrevistados estavam inseridos em famílias que ganham até um salário mínimo (50,46%) e famílias que ganham de 2 a 5 salários mínimos (44,9%), com a maioria deles possuindo primeiro grau

completo (25.4%), segundo grau completo (21.4%) ou alfabetizado (20.7%) e, em menor frequência, aqueles que apresentavam nível superior (10.8%), caracterizando uma população com baixo nível de instrução e baixo poder aquisitivo.

A soropositividade para a infecção por CMV de acordo com a renda familiar mostrou-se elevada em todos os grupos, com uma prevalência superior a 90%.

Quanto ao grau de instrução, observou-se significância estatística ( $p=0.005$ ) entre a positividade para a infecção e o nível de escolaridade apenas referente à alfabetização, sugerindo que indivíduos com baixo nível de escolaridade são mais suscetíveis à infecção por CMV em comparação aos outros graus de instrução.

**Tabela 9.** Soroprevalência da infecção por CMV de acordo com o nível socioeconômico

<b>Características Socioeconômicas</b>	<b>N total</b>	<b>POSITIVO n (%)</b>	<b>NEGATIVO n (%)</b>	<b>OR (95%IC)</b>	<b>p</b>
<b>RENDA FAMILIAR</b>					
Até um salário mínimo	163	149 (91,4)	14 (8,6)	1.02 (0.47-2.21)	0.883
2 a 5 salários mínimos	145	132 (91)	13 (9,0)	0.93 (0.42-2.03)	0.977
6 a 9 salários mínimos	13	12 (92,3)	1 (7,7)	1.14 (0.14-9.14)	0.707
Acima de 10 salários mínimos	2	2 (100)	-		
<b>GRAU DE INSTRUÇÃO</b>					
Analfabeto (a)	23	22 (95,6)	1 (4,4)	2.17 (0.28-16.7)	0.704
Alfabetizado (a)	67	55 (82)	12 (18,0)	0.30 (0.13-0.68)	<b>0.005</b>
1º grau incompleto	7	6 (85,7)	1 (14,3)	-	
1º grau completo	82	77 (93,9)	5 (6,1)	1.62 (0.59-4.42)	0.464
2º grau incompleto	1	1 (100)	-	-	
2º grau completo	69	66 (95,6)	3 (4,3)	2.40 (0.70-8.20)	0.231
Nível superior	35	33 (94,3)	2 (5,7)	1.63 (0.37-7.21)	0.734
Não estuda	9	8 (88,9)	1 (11,1)	-	
Não Responderam	30	27 (90)	3 (10,0)	0.83 (0.23-2.96)	0.945
<b>OCUPAÇÃO</b>					
Estudante	94	79 (84)	15 (16,0)	0.31 (0.14-0.69)	<b>0.005</b>
Dona de casa	41	39 (95,1)	2 (4,9)	1.98 (0.45-8.67)	0.531
Aposentado (a)	17	17 (100)	-	-	
Desempregado (a)	37	37 (100)	-	-	
Profissões diversas	66	61 (92,4)	5 (7,6)	1.19 (0.43-3.28)	0.913
Não tem	62	56 (90,3)	6 (9,7)	0.85 (0.33-2.21)	0.949
Não Responderam	6	6 (100)	-	-	

OR= Odds Ratio; IC= Intervalo de confiança.

A associação entre a variável “ser estudante” e a positividade para a infecção por CMV também apresentou significância estatística ( $p=0.005$ ), sugerindo que estudantes são mais suscetíveis à infecção por CMV em comparação às outras ocupações. A maior parte dos pacientes declarou ser estudante ou exercer alguma profissão.

No que se refere aos comportamentos de risco que podem ou não estar associados ao aumento da suscetibilidade a infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) (incluindo a infecção por CMV), pacientes que declararam ser homossexuais, bissexuais, fazer uso de drogas injetáveis e terem recebido diagnóstico de IST foram os menos frequentes na população estudada (Tabela 10).

**Tabela 10.** Possíveis fatores de risco associados ao aumento da suscetibilidade à infecção por CMV

Variáveis	N total	POSITIVO n (%)	NEGATIVO n (%)	OR (95%IC)	p
<b>ORIENTAÇÃO SEXUAL</b>					
Heterossexual	243	226 (93)	17 (7)	2.11 (0.94-4.73)	0.102
Homossexual	2	2 (100)	-	-	
Bissexual	1	1 (100)	-	-	
Não Responderam	77	66 (85,7)	11 (14,3)	0.44 (0.19-0.99)	0.075
<b>PARCEIRO FIXO</b>					
Sim	113	108 (95,6)	5 (4,4)	2.65 (0.98-7.19)	0.074
Não	70	66 (94,3)	4 (5,7)	1.72 (0.57-5.16)	0.451
Não possui parceiro	42	33 (78,6)	9 (21,4)	0.26 (0.11-0.63)	<b>0.004</b>
Não Responderam	98	88 (89,8)	10 (10,2)	0.76 (0.33-1.72)	0.665
<b>USO DO PRESERVATIVO</b>					
Sim	61	58 (95)	3 (5,0)	2.03 (0.59-6.98)	0.366
Não	141	129 (91,5)	12 (8,5)	1.03 (0.47-2.26)	0.912
Nem sempre	15	15 (100)	-	-	
Não Responderam	106	93 (87,7)	13 (12,3)	0.53 (0.24-1.16)	0.163
<b>FEZ OU FAZ USO DE DROGAS INJETÁVEIS</b>					
Não	317	289 (91,1)	28 (8,9)	-	
Sim	2	2 (100)	-	-	
Não Responderam	4	4 (100)	-	-	
<b>DIAGNÓSTICO DE IST (ÚLTIMOS 6 MESES)</b>					
Não	318	290 (91,2)	28 (8,8)	-	
Sim	3	3 (100)	-	-	
Não Responderam	2	2 (100)	-	-	
<b>CONHECIMENTO SOBRE INFECÇÃO PELO CMV</b>					
Nenhum	304	276 (90,8)	28 (9,2)	-	
Pouco	17	17 (100)	-	-	
Não Responderam	2	2 (100)	-	-	
<b>POSSUI TATUAGEM OU PIERCING</b>					
Sim	21	20 (95,2)	1 (4,8)	1.96 (0.25-15.2)	0.797
Não	299	272 (91)	27 (9,0)	0.43 (0.05-3.37)	0.661
Não Responderam	3	3 (100)	-	-	
<b>TRANSFUSÃO</b>					
Sim	197	179 (90,9)	18 (9,1)	0.85 (0.38-1.92)	0.864
Não	124	115 (92,7)	9 (7,3)	1.34 (0.58-3.08)	0.611
Não Responderam	2	1 (50)	1 (50)	-	

OR= Odds Ratio; IC= Intervalo de confiança.

A maioria dos entrevistados se autodeclarou heterossexual (243 de 323, ou 75,2%) e com parceiro fixo (35%). Quanto aos pacientes que se autodeclararam homossexuais (n=2) e bissexual (n=1), a detecção da infecção por CMV estava presente, no entanto, não foi possível determinar nenhum tipo de associação, devido ao pequeno número de casos. Os pacientes que não informaram sua orientação sexual apresentaram positividade para a infecção por CMV de 85,7%. Não se observou associação estatisticamente significativa entre a orientação sexual e a positividade para a infecção por CMV.

Aqueles que informaram possuir parceiro fixo apresentaram positividade de 95,6%, enquanto os que declararam não possuir parceiro, de 78,6%. A associação entre não possuir parceiro e a positividade para a infecção por CMV apresentou significância estatística ( $p=0.004$ ), sugerindo que pacientes que não possuem parceiro são menos suscetíveis à infecção por CMV em comparação aos outros grupos analisados.

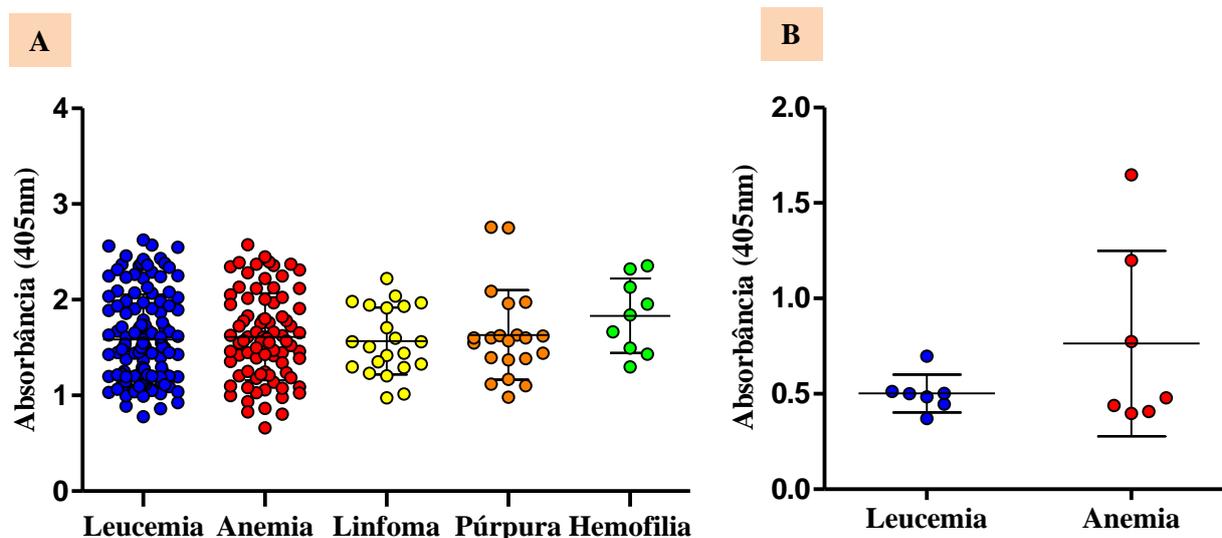
Quanto ao uso do preservativo, os pacientes que informaram não fazer uso apresentaram positividade para o CMV de 91,5%, enquanto os que declararam usar apresentaram positividade de 95%, não sendo verificada significância estatística entre essas variáveis e a infecção por CMV. Entre os pacientes que informaram não fazer uso de drogas injetáveis, a prevalência para a infecção por CMV foi de 91,1%, enquanto entre os pacientes que declararam fazer uso, observou-se 100% de positividade.

Dos 323 pacientes, 318 deles informaram não terem recebido diagnóstico de IST nos últimos 6 meses, entre os quais observou-se uma prevalência de 91,2%. Os pacientes que informaram possuir tatuagem ou piercing apresentaram soropositividade de 95,2%, enquanto entre os que não possuíam a positividade foi levemente menor (91%). Não foi observada associação entre o aumento de suscetibilidade da infecção por CMV e transfusão sanguínea, uma vez que as prevalências foram igualmente altas em indivíduos submetidos a transfusão de hemocomponentes ou não.

A maior parte dos pacientes entrevistados informou não possuir conhecimento sobre a infecção por CMV (304 de 323 pacientes, ou 94%), principalmente no que diz respeito transmissão e prevenção, o que demonstra a necessidade da realização desse estudo, assim como de campanhas educativas sobre a transmissão e prevenção da infecção por CMV.

### 5.5 Níveis séricos de IgG e IgM anti-CMV

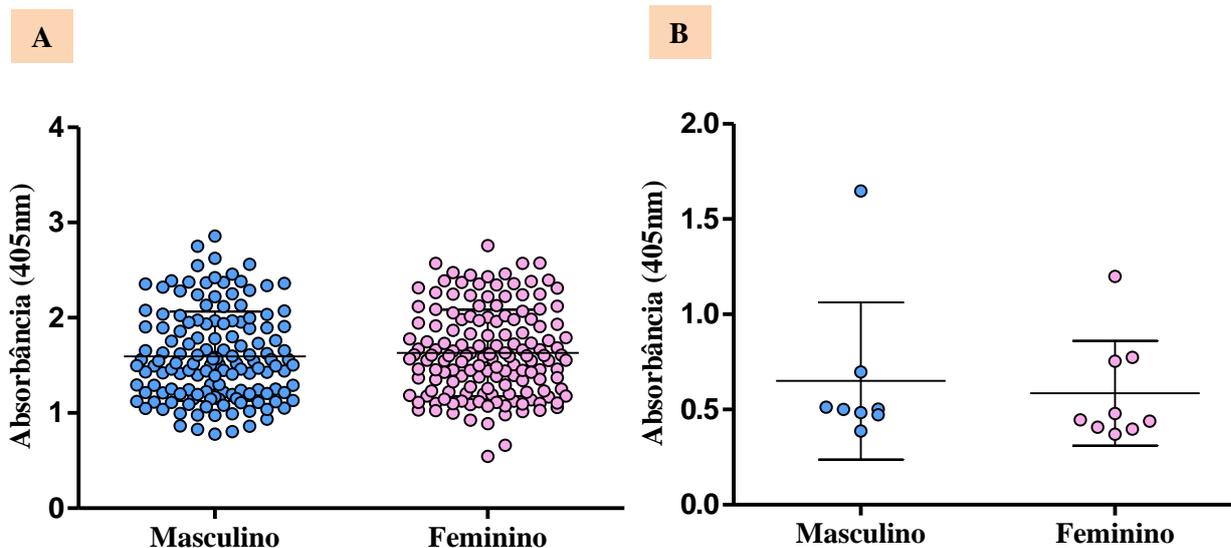
Com o intuito de verificar possíveis fatores associados aos níveis séricos de IgG e IgM observadas em pacientes com sororreatividade para o CMV, os valores de densidade óptica foram analisados de acordo com algumas características dos indivíduos estudados, como tipo de doença hematológica, gênero e idade. Verificou-se que pacientes hemofílicos apresentaram níveis séricos de anticorpos IgG (média de D.O. = 1.842) mais elevados quando comparados com os outros grupos de pacientes (Figura 8A). Contudo, essa associação não foi estatisticamente significativa ( $p = 0.495$ ).



**Figura 8.** Níveis de anticorpos IgG (A) e IgM (B) de acordo com as doenças hematológicas.

Em relação aos níveis de IgM, devido a positividade ter sido menor (17 pacientes), a análise sérica foi realizada comparando-se apenas os dois principais grupos: leucemia e anemia, ambos possuindo sete pacientes (Figura 8B). Observou-se que os pacientes com anemias de diferentes etiologias apresentaram níveis mais elevados de IgM (média de D.O. = 0.763). Porém, não foi observada significância estatística na associação entre a positividade para anticorpos IgM e o tipo de doença hematológica ( $p = 0.901$ ).

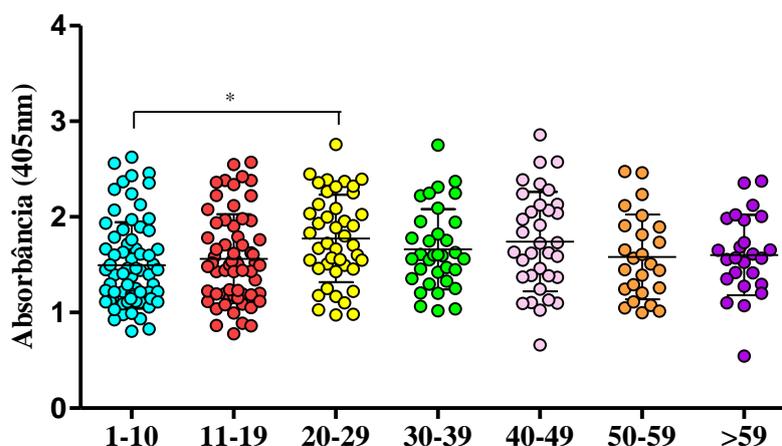
Avaliaram-se também os níveis séricos de acordo com o gênero. Os resultados estão demonstrados abaixo (Figura 9).



**Figura 9.** Níveis de anticorpos IgG (A) e IgM (B) de acordo com o gênero.

As médias de densidade óptica obtidas para IgG, entre os sexos, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0.399$ ) (Figura 9A). As médias de D.O. para IgM também não foram significativas ( $p = 0.423$ ) (Figura 9B).

Em relação aos níveis séricos de IgG de acordo com a idade (Figura 10), os pacientes de 1 a 10 anos de idade, assim como os que possuíam 11 a 19 anos, apresentaram menores níveis de IgG (média de D.O. = 1.494 e 1.562, respectivamente), com os indivíduos de 20 a 29 anos de idade apresentando os maiores níveis (média de D.O. = 1.774).



**Figura 10.** Níveis séricos de anticorpos IgG de acordo com a idade. \*  $p < 0,05$ .

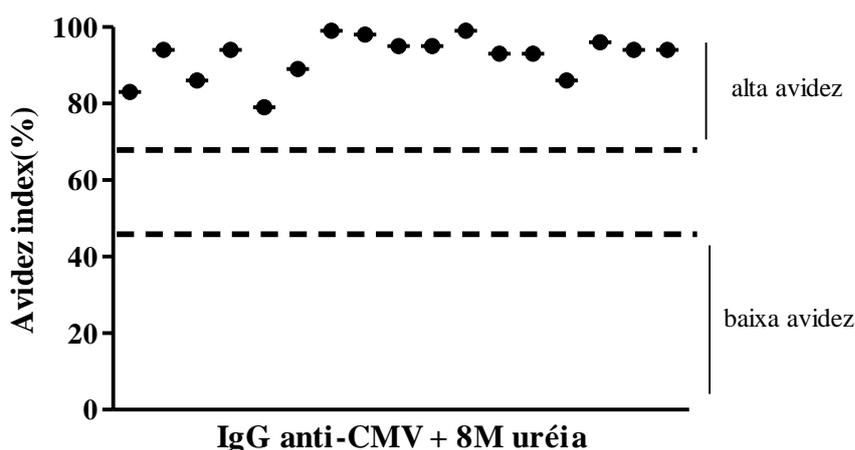
Verifica-se que os níveis de anticorpos IgG aumentaram com a idade, observando-se significância estatística entre os valores os níveis séricos de IgG entre os grupos 1-10 e 20-29 anos de idade ( $p = 0.02$ ).

Os pacientes com faixa etária entre 1 a 10 anos de idade apresentaram a menor soropositividade para a infecção por CMV, uma vez que dos 87 indivíduos pertencentes a esse grupo, detectou-se anticorpos IgG em 71 deles (81,6%).

A partir dos 11 anos de idade, verificou-se que a prevalência para a infecção aumentou gradativamente: 11-19 anos (92,5%), 20-29 anos (95,5%), 30-39 anos (97%) e 50-59 anos (96%). Os pacientes com idade superior a 59 anos apresentaram 100% de positividade para a infecção.

### 5.6 Avidéz de anticorpos IgG anti-CMV

Ao se analisar os valores de absorbância resultantes do teste de avidéz de IgG, foi verificado que a infecção ativa observada no indivíduos positivos para IgM era resultado de reativação de infecção prévia, visto que todos indivíduos apresentaram índice de avidéz superior a 60%, o que caracteriza alta avidéz. Logo, a positividade para IgM anti-CMV observada nestes pacientes não são decorrentes de primo-infecção (Figura 11).



**Figura 11:** Valores do índice de avidéz dos níveis de IgG anti-CMV de pacientes positivos para IgM anti-CMV. Baixa avidéz representada por valores <45% e alta avidéz representada por valores >65%.

## 6. DISCUSSÃO

Diferentes estudos têm demonstrado elevada prevalência para a infecção por CMV na população mundial, cujas taxas variam entre 80% a 100%, dependendo do nível socioeconômico da população estudada<sup>9, 7,8</sup>. Apesar da ampla distribuição mundial do CMV, no Brasil, a vigilância epidemiológica da infecção causada por este vírus é negligenciada, sendo raros os estudos que forneçam dados epidemiológicos, tais como prevalência, incidência e fatores de suscetibilidade associados à infecção, principalmente no que tange a região norte do país.

Entre os pacientes com doenças hematológicas analisados nesse estudo, a prevalência para a infecção por CMV foi de 91,3%. Diferentes estudos realizados em pacientes com doenças hematológicas demonstraram taxas de prevalência semelhante a que foi observada neste estudo. No Irã, pacientes com talassemia (N=96) apresentaram prevalência de 94,1% para a infecção por CMV<sup>105</sup>. Na China, verificou-se uma soroprevalência de 86,42% em pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)<sup>108</sup>. Na Fundação de Hemoterapia e Hematologia do estado da Bahia (HEMOBA), a soroprevalência da infecção por CMV em pacientes portadores de doenças hematológicas foi de 89,4%<sup>4</sup>. É importante destacar que a prevalência encontrada no presente estudo demonstra uma ampla circulação do CMV na população de doentes hematológicos da nossa região.

Quanto às doenças hematológicas mais frequentes, observou-se que a leucemia (n = 144) foi a doença mais comum entre os pacientes analisados em nosso estudo, seguida da anemia de diferentes etiologias (n = 73), linfoma (n = 24), púrpura trombocitopênica (n = 23), anemia falciforme (n = 17) e hemofilia (n = 9). No estudo realizado por Matos, Meyer e Lima (2011), na Bahia, a doença hematológica mais frequente entre os pacientes analisados foi a anemia falciforme (n = 164), que representou 34,9% da população estudada. Na literatura, são raros os estudos que avaliam a infecção por CMV em pacientes com doenças hematológicas de diferentes etiologias, uma vez que a maioria dos estudos disponíveis investiga a infecção somente em um grupo restrito de pacientes, tais como pacientes com leucemia, pacientes com talassemia, etc. Em decorrência disso, a comparação das doenças hematológicas mais frequentes observadas neste estudo com outras regiões foi limitada pela ausência de dados disponíveis.

No que se refere à prevalência de acordo com as doenças hematológicas, observou-se frequência de 100% para a infecção por CMV entre os pacientes com hemofilia (n = 9), hemoglobinopatias (n = 2), mieloma múltiplo (n = 3) e síndrome mielodisplásica (n = 2).

Contudo, todos esses grupos possuíam pequeno número amostral. Comparando-se esses resultados com a literatura, em relação aos pacientes com hemofilia, há um estudo realizado em Sanandaj, uma cidade do Irã, onde se observou prevalência para a infecção por CMV entre os pacientes hemofílicos de 79,5%<sup>138</sup>. Dentre os pacientes que recebiam doses de fatores de coagulação constantemente, 89,5% apresentaram soropositividade para a infecção. Os autores desse estudo sugeriram que pacientes que recebem transfusão e hemoderivados devem ser avaliados periodicamente para detecção de possíveis infecções virais, principalmente a causada pelo CMV.

Em pacientes hemofílicos infectados com HIV-1, já foi evidenciado soroprevalências para a infecção por CMV superiores a 50%<sup>139</sup>. E nestes pacientes, a soropositividade para a infecção por CMV foi associada a uma taxa de progressão significativamente mais rápida no surgimento da AIDS e evolução para o óbito<sup>139</sup>. Em um estudo realizado no Brasil, dentre os 86 pacientes com hemofilia analisados houve positividade para infecções virais em 34% dos pacientes<sup>140</sup>. A prevalência para a infecção por CMV foi de apenas 8,13%, diferente do que foi observado em nosso estudo, cuja prevalência para a infecção foi de 100% entre os pacientes com hemofilia. Contudo, o número amostral de pacientes hemofílicos avaliados no presente estudo foi bem menor (n = 9) em comparação ao estudo citado anteriormente. Outro trabalho relatou que dentre 22 pacientes hemofílicos, 14 (64%) deles apresentaram positividade para a infecção por CMV<sup>130</sup>.

Em pacientes com hemoglobinopatias, há um estudo que verificou a taxa de reativação por CMV em pacientes que foram submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas e receberam Alentuzumabe (fármaco antineoplásico), relatando que dos 13 pacientes CMV+, 84,6% desenvolveram reativação por CMV pré-intervenção e o restante, após a intervenção com o fármaco. Os autores observaram que a viremia nesses pacientes foi elevada e que a reativação do CMV ocorreu precocemente no curso do transplante<sup>141</sup>.

Elevada prevalência para a infecção também foi observada entre os pacientes com anemias de diferentes etiologias (93,3%), doenças plaquetárias (94,9%), linfoma (91,7%) e leucemia (91%). A menor frequência de positividade para a infecção foi observada entre os pacientes com talassemia (66,7%), cujo n amostral foi apenas de 3 pacientes, representando 0,9% da população estudada. Outros estudos têm demonstrado a associação da infecção por CMV com a leucemia no que diz respeito ao curso clínico da doença. Um desses estudos relatou uma prevalência crescente de pneumonite por CMV em leucêmicos, levando a uma taxa de mortalidade de 57%<sup>101</sup>.

Em relação à infecção por CMV e doenças plaquetárias, há principalmente relatos de caso evidenciando essa associação. O relato mais recente foi publicado em 2018 por Jin e

colaboradores<sup>143</sup>. Eles verificaram que dentre 1.065 crianças com trombocitopenia, 2.7% dos casos tinham como causa a infecção por CMV. Os autores do estudo alertaram que o CMV pode levar à trombocitopenia ou púrpura trombocitopênica em crianças saudáveis ainda no período neonatal, embora isso ocorra raramente. Tais resultados evidenciam a importância e a necessidade da vigilância epidemiológica da infecção por CMV, principalmente em pacientes portadores de doenças hematológicas.

Quanto à soroprevalência de acordo com o gênero, encontrou-se índice de positividade de 90,5% entre os pacientes do gênero masculino e 92,1% entre os do gênero feminino. A elevada prevalência da infecção por CMV entre as mulheres já foi descrita anteriormente, sendo associada principalmente a uma maior suscetibilidade à transmissão sexual do CMV em comparação aos homens ou devido estas passarem grande parte do tempo cuidando de crianças (trabalhando em creches ou em casa), conforme evidenciado por alguns estudos<sup>8,16</sup>.

Observou-se alta soropositividade para a infecção por CMV nos indivíduos que se autodeclararam pardos (92,3%) e negros (91,3%), e um índice levemente menor de positividade entre os indivíduos brancos (89,9%). Diferentemente dos resultados aqui apresentados, uma revisão realizada por Cannon, Schmid e Hyde (2010) verificou que em 21 estudos disponíveis na literatura, a positividade para a infecção por CMV foi até 30% mais elevada em grupos de pessoas não brancas, quando se comparou com pessoas de cor branca<sup>8</sup>. Fatores como baixo status socioeconômico, costumes ou condições culturais relacionados à atividade sexual, práticas no cuidado de crianças e amamentação foram os principais fatores indicados por estes estudos, que explicaria a prevalência mais elevada em pessoas não brancas<sup>8</sup>. Sabe-se que indivíduos desfavorecidos economicamente apresentam elevado risco de serem soropositivos para o CMV, devido a condições sanitárias inadequadas ou maior tempo de exposição a crianças pequenas, em decorrência de pertencerem a famílias com maior número de indivíduos<sup>8</sup>. No presente estudo, pacientes que se autodeclararam negros ou morenos foram os menos frequentes (23 e 4 pacientes, respectivamente), observando-se, assim, diferença no tamanho amostral, que é muito menor quando se compara aos grupos de pardos e brancos. Porém, em ambos os grupos pode-se observar elevada prevalência para a infecção por CMV.

Quase metade dos pacientes (43,7%) declarou não utilizar preservativo durante a relação sexual, o que é preocupante, uma vez que o preservativo protege contra uma série de infecções sexualmente transmissíveis, incluindo o CMV. A transmissão sexual do CMV pode ser facilitada pela persistência viral no trato genital feminino, representando uma importante forma de infecção em adultos e adolescentes sexualmente ativos<sup>142</sup>. Sabe-se que em países industrializados a infecção por CMV pode ocorrer principalmente em dois momentos: durante

os 2 ou 3 primeiros anos de vida ou entre a adolescência e a idade adulta (16 a 30 anos de idade), como resultado de contato sexual<sup>96</sup>. Observou-se em nosso estudo que os grupos etários com maior prevalência para a infecção foram: maiores de 50 anos (100%), 30 a 39 anos (97%), 50 a 59 anos (96%) e 20 a 29 anos (95%).

Com relação à positividade para a presença de imunoglobulinas do tipo IgM, sabe-se que a presença desses anticorpos pode indicar infecção recente (podendo persistir por meses ou até anos após a infecção primária), reativação de uma infecção passada ou ainda reinfeção por uma cepa de CMV diferente<sup>120, 121, 122</sup>. Em um estudo realizado por Matos, Meyer e Lima (2011), investigou-se a prevalência da infecção por CMV em um maior número de pacientes com doenças hematológicas (N = 470), observando-se que somente 4 pacientes (0,9%) apresentaram positividade para anticorpos IgM contra o CMV. Contudo, dos 4 pacientes com reatividade para IgM, somente um apresentou infecção recente por CMV, em decorrência de não ter sido detectado IgG anti-CMV neste paciente, diferentemente do presente estudo em que todos os pacientes que apresentaram soropositividade para IgM anti-CMV também foram soropositivos para IgG anti-CMV.

As taxas de positividade para IgM anti-CMV variam de acordo as populações e as regiões estudadas. Por exemplo, já foi evidenciado taxas de soropositividade de 2,8% em mulheres em idade reprodutiva dos Estados Unidos<sup>144</sup>, 5,9% em mulheres gestantes da Irlanda<sup>145</sup>, 2,3% em doadores de sangue do Sul do Brasil<sup>146</sup> e 1,9% em pacientes submetidos à hemodiálise na Croácia<sup>147</sup>. No presente estudo a taxa de positividade foi de 5,3%, relativamente maior em comparação com outras populações o que sugere que as doenças hematológicas podem ser um fator preponderante na reativação do CMV.

Semelhante ao nosso estudo, Moghimi *et al.* (2015) observaram uma taxa de 5,2% de positividade para anticorpos IgM anti-CMV em pacientes talassêmicos (N = 96). Contudo, em nosso estudo, a taxa de 5,3% de positividade para IgM foi verificada para o n amostral total que incluía diversas doenças hematológicas (n=323), no qual, somente três pacientes talassêmicos faziam parte, não sendo observado a presença de IgM anti-CMV em nenhum deles. Outro diferencial do presente estudo em relação ao estudo de Moghimi, está no fato de termos analisado dados sócio-demográficos e socioeconômicos dos pacientes, e não apenas verificado a prevalência para a infecção por CMV, como ocorreu no estudo citado. Assim os dados aqui apresentados contribuem mais significativamente para vigilância epidemiológica da infecção por CMV na população estudada.

Dollard *et al.* (2011)<sup>124</sup> relataram que nos casos onde há positividade para anticorpos IgG e IgM, altos títulos de IgM podem ser um forte preditor de baixa avidéz de IgG, sugerindo assim, uma infecção primária ao invés de uma reativação ou reinfeção. Contudo, o

teste de avidéz de IgG realizado nos 17 pacientes soropositivos para IgM anti-CMV demonstrou que os níveis séricos de IgM observados se tratavam de reativação de infecções passadas. Este fato poderia suscitar a seguinte questão: “Os pacientes portadores de doenças hematológicas seriam mais suscetíveis à reativação da infecção por CMV em comparação a outras populações?” Um estudo longitudinal com n amostral maior seria necessário para responder essa pergunta.

Fatores de risco e a mortalidade associada à reativação por CMV em pacientes transplantados já foram evidenciados anteriormente, sendo verificada uma elevada reativação da infecção por CMV após o transplante (12,3%), associando-se esse evento com alta mortalidade entre estes pacientes<sup>135</sup>. Já foi observado que a reativação do CMV causou manifestações gastrointestinais e pulmonares em 50% dos pacientes com doenças reumatológicas analisados<sup>136</sup>. No presente estudo, não foram coletados dados referentes às manifestações clínicas dos pacientes para fazer este tipo de associação.

Em relação a pacientes com mieloma múltiplo, Hasegawa *et al.* (2016) relataram reativação do CMV em 20% dos pacientes, com 11% deles tendo sido tratados com terapia antiviral devido ao risco de doença devido à infecção por CMV<sup>137</sup>. Em nosso estudo, dentre os três pacientes com mieloma múltiplo, nenhum deles apresentou positividade para IgM, somente para anticorpos IgG, indicando uma infecção passada. Esses pacientes pertenciam ao gênero feminino, com média de idade de 65 anos.

Ao se estratificar a sororreatividade para IgM anti-CMV, verificou-se positividade em 7 dos 144 (4,86%) pacientes leucêmicos. Um estudo publicado em 2011 relatou que a taxa de reativação para o CMV, entre os pacientes com LLA que estavam recebendo quimioterapia, foi de 11,33% (23 de 203 pacientes). Observou-se leucopenia e trombocitopenia em mais da metade destes pacientes<sup>129</sup>. No Iraque, detectou-se presença de anticorpos IgM contra o CMV em 12% dos pacientes leucêmicos<sup>131</sup>. Ambos os estudos concluíram que o CMV é uma das infecções virais mais prevalentes em pacientes leucêmicos.

Anticorpos IgM contra o CMV podem perdurar por muitos meses em indivíduos imunodeprimidos<sup>123</sup>, fato que poderia estar ocorrendo nos pacientes analisados neste estudo, que provavelmente possuíam certa imunodepressão em decorrência de serem portadores de doenças hematológicas. Observamos que o paciente com anemia aplástica apresentava elevados níveis de IgM, superiores aos de IgG, por exemplo.

Especula-se que a infecção por CMV desempenha um papel na progressão de diversas doenças hematológicas, porém, ainda há escassez de estudos que fornecem dados sobre a associação entre o CMV e a anemia aplástica. Um estudo que investigou os genótipos do CMV em pacientes com anemia aplástica demonstrou que distintas cepas de CMV podem ser

associadas com diferentes manifestações clínicas nesses pacientes, com os genótipos CMVgB-III e CMVgB-IV sendo mais comumente associados com persistente neutropenia, aumentando a mortalidade entre pacientes com anemia aplástica<sup>133</sup>. Infelizmente por questões técnicas e financeiras não foi possível verificar os genótipos de CMV circulantes na população estudada. Contudo, a genotipagem será realizada posteriormente.

No presente estudo também se analisou os níveis séricos de IgG e IgM anti-CMV com relação às principais desordens hematológicas, gênero e idade dos pacientes entrevistados. Na literatura, são raros os estudos disponíveis que verificam a associação entre os níveis séricos de anticorpos contra o CMV em pacientes com doenças hematológicas, sendo a maioria dos estudos relacionados ao HIV. Um desses estudos investigou a relação entre elevados níveis de anticorpos IgG anti-CMV e a progressão da doença por HIV em pacientes de Uganda, na África. Os autores do estudo relataram associação entre elevados níveis de IgG e a progressão da doença, sugerindo que o CMV pode ocasionar uma ativação imune persistente nesses pacientes durante o uso da terapia antirretroviral<sup>125</sup>.

Em nosso estudo, no que se refere aos níveis séricos de IgG e IgM anti-CMV de acordo com o gênero dos pacientes, observou-se que as mulheres apresentaram níveis mais elevados de IgG, quando comparadas aos homens. Em contraste, os níveis séricos de IgM foram mais elevados entre os pacientes do sexo masculino.

Quanto aos níveis séricos de IgG de acordo com a idade, observou-se que os pacientes com idades entre 1 e 10 anos apresentaram os menores níveis séricos. Os indivíduos de 20 a 29 anos de idade apresentaram os maiores níveis séricos de IgG. Um estudo realizado nos Estados Unidos com 6.067 mulheres com idade entre 12 a 49 anos, demonstrou que os níveis séricos de anticorpos IgG e IgM anti-CMV aumentaram gradativamente de acordo com a idade<sup>124</sup>. Em outro estudo publicado no mesmo ano (2011), realizado com 3.304 indivíduos de Portugal, também foi evidenciado que a soropositividade para a infecção por CMV aumentou de acordo com a idade<sup>126</sup>. Corroborando esses dados, Diaz e colaboradores (2014) mostraram que o aumento da idade foi um fator de risco para a incidência da doença por CMV<sup>134</sup>.

Levando isso em consideração, podemos sugerir que um importante fator para o aumento da positividade concomitantemente ao aumento da idade se deve à transmissão sexual do CMV, uma vez que nosso estudo verificou que 43,7% dos pacientes analisados declarou não utilizar preservativo durante a relação sexual. Há vários relatos que indicam as relações sexuais como uma importante rota de transmissão da infecção por CMV<sup>127, 128</sup>.

Sabendo-se que em Manaus um número considerável de pacientes com doenças hematológicas são atendidos na FHEMOAM, este estudo possui importância epidemiológica, pois os dados aqui disponibilizados contribuem com a vigilância epidemiológica da infecção

por CMV no grupo populacional estudado, assim como em nossa região. Estes dados poderão ser utilizados em estudos futuros sobre esse vírus, uma vez que apesar dos vários relatos da associação do citomegalovírus com doenças hematológicas, pouco se sabe sobre a epidemiologia e imunopatogenia da infecção por esse vírus. O presente trabalho também fornece dados importantes no que se refere a uma melhor compreensão sobre o perfil sociodemográfico dos infectados em nossa região, possibilitando avaliar de que forma tais fatores podem contribuir para a suscetibilidade à infecção por CMV.

Como limitação, este estudo não coletou informações clínicas dos pacientes para verificar possíveis associações entre a infecção por CMV e o prognóstico desses pacientes. Outra limitação foi a não realização da genotipagem do CMV, visto que isso possibilitaria caracterizar as cepas que circulam entre os pacientes com doenças hematológicas em nossa região, além de permitir correlacionar os diferentes genótipos do CMV com o quadro clínico dos pacientes.

Em resumo, os dados gerados por este estudo contribuem de forma pioneira com vigilância epidemiológica da infecção por CMV na população de pacientes portadores de doenças hematológicas ao caracterizar sorologicamente estes pacientes quanto à infecção por CMV e apresentar o perfil sociodemográfico desta população e os possíveis fatores associados à suscetibilidade à infecção. Além da importância para a saúde pública, estes dados podem servir de base para estudos prospectivos mais abrangentes de caráter longitudinal e com número amostral maior, que possibilitem uma melhor caracterização do perfil da infecção por esse vírus na população de pacientes com doenças hematológicas residentes da área metropolitana de Manaus.

## 7. CONCLUSÕES

Considerando os objetivos propostos neste estudo bem como as metodologias empregadas para a caracterização sorológica da infecção por CMV, em pacientes com doenças hematológicas do HEMOAM, concluímos que:

1. A infecção por CMV é altamente prevalente na população estudada (pacientes com doenças hematológicas), com os resultados demonstrando uma soroprevalência de 91,3% entre os indivíduos analisados.
2. As leucemias e anemias são os distúrbios hematológicos mais frequentes entre os pacientes atendidos na fundação HEMOAM, com 77,7% dos pacientes com leucemia e 56,6% dos pacientes com algum tipo de anemia necessitando de constantes transfusões, o que pode aumentar a suscetibilidade desses pacientes a infecções virais como a causada pelo citomegalovírus;
3. O baixo poder aquisitivo e nível educacional apresentado pelos pacientes podem estar relacionados à elevada frequência de pacientes que não possui conhecimento sobre o CMV (94%) e que não utiliza preservativo durante a relação sexual (43,7%);
4. Os resultados sugerem que o grau de instrução, ocupação e comportamento sexual podem estar relacionados a uma maior suscetibilidade à infecção por CMV;
5. A hemofilia pode estar associada a níveis séricos mais elevados de IgG anti-CMV;
6. A anemia pode estar associada ao aumento de níveis séricos de IgM anti-CMV;
7. Os níveis séricos de IgG são mais elevados em jovens adultos (20 a 29 anos), na população estudada.
8. Os níveis séricos de IgM observados neste estudo são resultantes de ativações de infecções passadas.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dieamant DC, Bonon SHA, Prates LC, Belangelo VMS, Pontes ER, Costa SCB. Active human cytomegalovirus infection and glycoprotein b genotypes in brazilian pediatric renal or hematopoietic stem cell transplantation patients. *Braz J Microbiol* 2010; 41(1): 50-8.
2. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22(1): 76-98.
3. Renzette N, Bhattacharjee B, Jensen JD, Gibson L, Kowalik TF. Extensive genome-wide variability of human cytomegalovirus in congenitally infected infants. *PLoS Pathog* 2011; 7(5): e1001344.
4. Matos SB, Meyer R, Lima FWM. Seroprevalence and serum profile of cytomegalovirus infection among patients with hematologic disorders in Bahia State, Brazil. *J Med Virol* 2011; 83(2): 298-304.
5. Lanzieri TM, Kruszon-Moran D, Amin MM, Bialek SR, Cannon MJ, Carroll MD, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus among children 1 to 5 years of age in the United States from the National Health and Nutrition Examination Survey of 2011 to 2012. *Clin Vaccine Immunol* 2015; 22(2): 245-7.
6. Tomtishen JP. Human cytomegalovirus tegument proteins (pp65, pp71, pp150, pp28). *Virology* 2012; 9: 22.
7. Zhang Q, Gao Y, Peng Y, Fu M, Liu Y, Zhou Q, et al. Epidemiological survey of human cytomegalovirus antibody levels in children from Southeastern China. *Virology* 2014; 11: 123.
8. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010; 20(4): 202-13.
9. Adland E, Klenerman P, Goulder P, Matthews PC. Ongoing burden of disease and mortality from HIV/CMV coinfection in Africa in the antiretroviral therapy era. *Front in Microbiol* 2015; 6: 1016.
10. Suassuna JH, Leite LL, Villela LH. Prevalence of cytomegalovirus infection in different patient groups of an urban university in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 1995; 28(2): 105-8.
11. Amaral RP, Saidneuy AE, Ribeiro WL, de Andrade J. Serological profile of potential solid organ donors in Santa Catarina, Brazil. *Transplant Proc* 2008; 40(3): 665-7.
12. Almeida LN, Azevedo RS, Amaku M, Massad E. Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of São Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica* 2001; 35(2): 124-9.
13. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TMV, Campos SV, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *CLINICS* 2015; 70(7): 515-523.
14. Naddeo F, Passos-Castilho AM, Granato C. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *J Bras Patol Med Lab* 2015; 51(5): 310-14.
15. Mendrone A. Prevalência da infecção pelo citomegalovírus: a importância de estudos locais. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; 32(1): 7-8.
16. Junqueira JJM, Sancho TM, Santos VA. Citomegalovírus: revisão dos aspectos epidemiológicos, clínicos diagnósticos e de tratamento. *News Lab* 2008; 86: 88-104.
17. Granato C. A problemática da infecção pelo citomegalovírus em pacientes imunodeprimidos. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2001; 23(3): 130-32.

18. Makker JS, Bajantri B, Sakam S, Chilimuri S. Cytomegalovirus related fatal duodenal diverticular bleeding: case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2016; 22(31): 7166-74.
19. Ho M. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol Immunol* 2008; 197(2): 65-73.
20. Vonglanh WC, Pappenheimer AM. Intranuclear inclusions in visceral disease. *Am J Pathol* 1925, 1(5): 445-466.
21. Wyatt JP, Saxton J. Generalized cytomegalic inclusion disease. *J Pediatr* 1950; 36(1): 271-294.
22. Rubin RH. Introduction to the symposium. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 691-92.
23. Albuquerque DM. Aspectos moleculares do citomegalovírus humano durante infecção ativa em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. Tese Doutorado. Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas, SP, 2006.
24. Levine RS, Warner NE, Johnson CF. Cytomegalic inclusion disease in the gastrointestinal tract of adults. *Ann Surg* 1964; 159(1): 37-48.
25. Piukovics K, Terhes G, Gurbity-Palfi T, Bereczkj A, Rarosi F, Deak J, et al. Cytomegalovirus infection in patients with haematological diseases and after autologous stem cell transplantation as consolidation: a single-centre study. *Ann Hematol* 2017; 96(1): 125-31.
26. Lonnqvist B, Ringden O, Ljungman P, Wahren B, Gahrton G. Reduced risk of recurrent leukaemia in bone marrow transplant recipients after cytomegalovirus infection. *Brit J Haematol* 1986; 63(4): 671-79.
27. Angarone M. Epidemiology and prevention of viral infections in patients with hematologic malignancies. *Infect Dis* 2011; 11(1): 27-33.
28. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Endelhard D, Reusser P, Styczynski J, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42(4): 227-40.
29. Zamora MR. DNA viruses (CMV, EBV, and the herpesviruses). *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32(4): 454-70.
30. Mocarski ES. Immunomodulation by cytomegalovirus: manipulative strategies beyond evasion. *Tr in Micro* 2002; 10(7): 332-9.
31. Das S, Vasanji A, Pellett PE. Three-dimensional structure of the human cytomegalovirus cytoplasmic virion assembly complex includes a reoriented secretory apparatus. *J Virol* 2007; 81(21): 11861-69.
32. Cabrera FV, Gómez CF, de la Paz VC, González LB, Veitía AM, Keeling CR, et al. Infección por citomegalovirus em pacientes VIH/sida. *Rev Cub Hematol Immunol y Hemoter* 2015; 31(2): 113-126.
33. Zhu F, Yuan J, Li HJ, Zeng ZF, Luo ZW, Li SQ, et al. Human cytomegalovirus UL49 encodes an early, virion-associated protein essential for virus growth in human foreskin fibroblasts. *ArchVirol* 2016; 161(5): 1273-84.
34. Gilden DH, Mahalingam R, Cohrs RJ, Tyler KL. Herpesvirus infections of the nervous system. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3(2): 82-93.
35. Boeckh M, Geballe AP. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle. *J Clin Invest* 2011; 121(5): 1673-80.
36. Marshall EE, Geballe AP. Multifaceted evasion of the interferon response by cytomegalovirus. *J Interferon Cytokine Res* 2009; 29(9): 609-19.
37. McCormick AL. Control of apoptosis by human cytomegalovirus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 325: 281-95, 2008.

38. Wilkinson GW, Tomasec P, Stanton RJ, Armstrong M, Prodhomme V, Aicheler R, et al. Modulation of natural killer cells by human cytomegalovirus. *J Clin Virol* 2010; 41(3): 206-212.
39. Beisser PS, Lavreysen H, Bruggeman CA, Vink C. Chemokines and chemokine receptors encoded by cytomegaloviruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 325: 221-242, 2008.
40. Al-Omari A, Aljamaan F, Alhazzani W, Saljh S, Arabi Y. Cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill adults: literature review. *Ann Intensive Care* 2016; 6: 1-14.
41. Mocarski ES. Cytomegaloviruses and their replication. In *Fields Virology*, 3rd edn, p. 2447–2492. Edited by B. N. Fields, D. M. Knipe & P. M. Howley. Philadelphia : Lippincott–Raven, 1996.
42. Silva JFC. Variações genéticas da glicoproteína B do citomegalovírus humano e associação com o nível de citocinas em pacientes submetidos ao transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas. Tese Doutorado. Faculdade de Odontologia – Universidade Federal de Minas Gerais, MG, 2010.
43. Chou SW, Dennison KM. Analysis of inter strain variation in cytomegalovirus glycoprotein B sequences encoding neutralization-related epitopes. *J Infect Dis* 1991; 163(6): 1229-34.
44. Haberland M, Meyer-Konig U, Hufert FT. Variation within the glycoprotein B gene of human cytomegalovirus is due to homologous recombination. *J Gen Virol* 1999; 80: 1495-1500.
45. Plachter B, Sinzger C, Jahn G. Cell types involved in replication and distribution of human cytomegalovirus. *Adv Virus Res* 1996; 46: 195-261.
46. Beltran PMJ, Cristea IM. The life cycle and pathogenesis of human cytomegalovirus infection: lessons from proteomics. *Expert Rev Proteomics* 2014; 11(6): 697-711.
47. Albuquerque DM. Genotipagem e quantificação de citomegalovírus humano em hospedeiros imunocomprometidos. Dissertação Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas, SP, 2000.
48. Sinclair J, Sissons P. Latency and reactivation of human cytomegalovirus. *J Gen Virol* 2006; 87(7): 1763-1779.
49. Hui J, Qu YY, Tang N, Liu YM, Zhong H, Wang LM, et al. Association of cytomegalovirus infection with hypertension risk: a meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128 (15-16): 586-91.
50. Nakase H, Herfarth H. Cytomegalovirus colitis, cytomegalovirus hepatitis, and systemic cytomegalovirus infection: common features and differences. *Inflam Intest Dis* 2016; 1(1): 15-23.
51. Short WR. Managing the care of patients with HIV infection. *Amer Med Ass J Ethics* 2009; 11(12): 962-68.
52. Souza NV, de Souza ESMV, Deghaide NHS, Donadi EA, Rodrigues MLV. Human leucocyte antigen profile in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis with and without macular involvement. *Clin Biomed Res* 2015; 35(1): 14-19.
53. Tang N, Li J, Liu Y, Zhong H, Wang L, Deng F, et al. Human cytomegalovirus infection is associated with essential hypertension in Kazakh and Han Chinese populations. *Med Sci Monit* 2014; 20: 2508-19.

54. Jeong SJ, Han SH, Kim CO, Choi JY, Song YG, Kim JM. Association between human cytomegalovirus antibody levels, and essential hypertension and functional status in elderly Koreans. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 16(1): 21-7.
55. Ponticelli C. Herpes viruses and tumours in kidney transplant recipients. The role of immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(6): 1769-75.
56. Santos PA. Infecções herpéticas. Monografia Mestrado. Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.
57. Yildiz H, Zech F, Hainaut P. Venous thromboembolism associated with acute cytomegalovirus infection: epidemiology and predisposing conditions. *Acta Clin Belg* 2016; 71(4): 231-4.
58. Plosa EJ, Esbenshade JC, Fuller MP, Weitkamp JH. Cytomegalovirus infection. *Pediatr Rev* 2012; 33(4): 156-63.
59. Gonçalves R, Valente C, Ferreira E, Serra JE, da Cunha JS. Cytomegalic hepatitis in a patient receiving omalizumab. *ID Cases* 2016; 5: 83-4.
60. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34(8): 1094-97.
61. Llagan-Tagarda D, Zapata-Mesina F, Delgado JS, Julian JC. Cytomegalovirus-induced pure red cell aplasia successfully treated with ganciclovir: a case report. *Inter Blood Res Rev* 2015; 3(4): 160-65.
62. Taylor GH. Cytomegalovirus. *Am Fam Physician* 2003; 67(3): 519-24.
63. Manicklal S, Niekerk AM, Kroon SM, Hutto C, Novak Z, Pati SK, et al. Birth prevalence of congenital cytomegalovirus among infants of HIV-infected women on prenatal antiretroviral prophylaxis in South Africa. *Clin Infect Dis* 2014; 58(10): 1467-72.
64. Marin LJ, Cardoso ESCC, Sousa SMB, de Carvalho LD, Filho MFM, Raiol MR, et al. Prevalence and clinical aspects of CMV congenital infection in a low-income population. *Virol J* 2016; 13(1): 148.
65. Trincado DE, Rawlinson WD. Congenital and perinatal infections with cytomegalovirus. *J Pediatr Child Health* 2001; 37(2): 187-92.
66. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY. Infecções congênitas e perinatais. *J Ped* 1999; 75(1): 15-30.
67. Simon DM, Levin S. Infectious complications of solid organ transplantations. *Infect Dis Clin of North Am* 2001; 15(2): 521-49.
68. Biron CA, Byron KS, Sullivan JL. Severe herpesvirus infections in an adolescent without natural killer cells. *N Engl J Med* 1989; 320(26): 1731-5.
69. Iversen AC, Norris PS, Ware CF, Benedict CA. Human NK cells inhibit cytomegalovirus replication through a noncytolytic mechanism involving lymphotoxin-dependent induction of IFN-beta. *J Immunol* 2005; 175(11): 7568-74.
70. Hanley PJ, Bollard CM. Controlling cytomegalovirus: helping the immune system take the lead. *Viruses* 2014; 6: 2242-58.
71. Emery VC, Hassan-Walker AF, Burroughs AK, Griffiths PD. Human cytomegalovirus (HCMV) replication dynamics in HCMV-naive and-experienced immunocompromised hosts. *J Infect Dis* 2002; 185(12): 1723-28.
72. Aljumaili ZK, Alsamarai AM, Najem WS. Cytomegalovirus seroprevalence in women with bad obstetric history in Kirkuk, Iraq. *J Infect Public Health* 2014; 7(4): 277-88.
73. Kalejta RF. Tegument proteins of human cytomegalovirus. *Microbiol Molec Biol Rev* 2008; 72(2): 249-265.

74. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Parent DCI, Senat MV, Frydman R, et al. A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. *BJOG* 2009; 116(6): 818-23.
75. De-Paschale M, Agrappi C, Manco MT, Paganini A, Clerici P. Cytomegalovirus infection during pregnancy in an urban area of northern Italy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2009; 2009: 1-5.
76. Correa CB, Kourí V, Verdasquera D, Martínez PA, Alvarez A, Alemán Y, et al. HCMV seroprevalence and associated risk factors in pregnant women, Havana city, 2007 to 2008. *Prenat Diagn* 2010; 30(9): 888-92.
77. Tagawa M, Minematsu T, Masuzaki H, Ishimaru T, Moriuchi H. Seroepidemiological survey of cytomegalovirus infection among pregnant women in Nagasaki, Japan. *Pediatr Int* 2010; 52(3): 459-62.
78. Yamamoto MC, Prado PD, Wilhelm JB, Bradford R, Lira FP, Insunza AF, et al. Alta prevalencia de IgG anti citomegalovirus em 583 embarazos: Hospital Padre Hurtado. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2009; 74(2): 102-6.
79. Matos SB, Meyer R, Lima FWM. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among healthy blood donors in Bahia State, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; 32(1): 45-9.
80. Souza MA, Passos AM, Treitinger A, Spada C. Seroprevalence of cytomegalovirus antibodies in blood donors in southern, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010; 43(4): 359-61.
81. Santos DVV, Souza MMR, Gonçalves SHL, Cotta ACS, Melo LAO, Andrade GMQ, et al. Congenital cytomegalovirus infection in a neonatal intensive care unit in Brazil evaluated by PCR and association with perinatal aspects. *Rev Inst Med Trop S. Paulo* 2000; 42(3): 129-32.
82. Vilte RMCV, de Azevedo KML, Setúbal S, de Oliveira SA. Seroprevalence of toxoplasmosis, syphilis, hepatitis B, hepatitis C, rubella, cytomegalovirus and human immunodeficiency virus infection among pregnant patients followed up from 2008 to 2012 at hospital universitário Antônio Pedro, Niterói (RJ). *DST-J bras Doen Sex Transm* 2016; 28(1): 20-28.
83. Inagaki ADM, de Oliveira LAR, de Oliveira MFB, Santos RCS, Araújo RM, Alves JAB, et al. Soroprevalência de anticorpos para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis e HIV em gestantes sergipanas. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009; 43(5): 532-6.
84. Spano LC, Gatti J, Nascimento JP, Leite JP. Prevalence of human cytomegalovirus infection in pregnant and non-pregnant women. *J Infect* 2004; 48(3): 213-20.
85. Figueiró-Filho EA, Senefonte FRA, Lopes AHA, de Moraes OO, Júnior VGS, Maia TL, et al. Frequência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40(2): 181-7.
86. Moura JU, Moraes GB, Capiotti MP, Silva RM, Leal DBR. Prevalência sorológica de anticorpos anti-CMV em gestantes da região oeste de Santa Maria, RS. *Disc Scientia* 2007; 8(1): 33-39.

87. Serra FC, Machado J, Nicola MH, Jorge MCAS, da Cruz LE, Giordano MV, et al. Soroprevalência de citomegalovírus em gestantes brasileiras de classe socioeconômica favorecida. *DST J Bras Doen Sex Transm* 2009; 21(1): 12-15.
88. Medeiros RLF, Lemos JAR, Assis MFL, Jesus IM, Santos ECO. Detecção do citomegalovírus humano em doadores de sangue através de PCR em tempo real. *Cad Saude Coletiva* 2007; 15(3): 393-400.
89. Silva DL, de Medeiros RLF, de Moraes MM, Santo FSES. Restriction enzyme analysis of the human cytomegalovirus genome in specimens collected from immunodeficient patients in Belem, State of Pará, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; 44(5): 551-54.
90. Bastos MS, Lessa N, Naveca FG, Monte RL, Braga WS, Figueiredo LT, et al. Detection of herpesvirus, enterovirus, and arbovirus infection in patients with suspected central nervous system viral infection in the Western Brazilian Amazon. *J Med Virol* 2014; 86(9): 1522-7.
91. Enders G, Daiminger A, Lindemann L, Knotek F, Bader U, Exler S, et al. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in pregnant women, bone marrow donors and adolescents in Germany, 1996-2010. *Med Microbiol Immunol* 2012; 201: 303-9.
92. Joseph SA, Beliveau C, Muecke CJ, Rahme E, Soto JC, Flowerdew G, et al. Risk factors for cytomegalovirus seropositivity in a population of day care educators in Montréal, Canada. *Occup Med* 2005; 55(7): 564-7.
93. Johnson J, Anderson B, Pass RF. Prevention of maternal and congenital cytomegalovirus infection. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55(2): 521-30.
94. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. Brasília, 2014.
95. Collinet P, Subtil D, Houfflin-Debauge V, Kacet N, Dewilde A, Puech F. Routine CMV screening during pregnancy. *EJOG* 2004; 114(1): 3-11.
96. Schottstedt V, Blumel J, Burger R, Drosten C, Groner A, Gurtler L, et al. Human cytomegalovirus (HCMV) - revised. *Transfus Med Hemother* 2010; 37(6): 365-75.
97. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(4): 680-715.
98. Tavares, MV, Domingues AP, Tavares, M, Malheiro E, Tavares F, Mo P, et al. Citomegalovírus: existe um lugar para o rastreio durante a gravidez? *Act Med Port* 2011; 24(4): 1003-8.
99. Palmeira MM, Ribeiro HYU, Lira YG, Neto FOMJ, Rodrigues IAS, da Paz LNF, et al. Heart failure due to cytomegalovirus myocarditis in immunocompetent young adults: a case report. *BMC Res Notes* 2016; 9(1): 1-5.
100. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME, et al. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol J* 2008; 5: 47.
101. Nguyen Q, Estey E, Raad I, Rolston K, Kantarjian H, Jacobson K, et al. Cytomegalovirus pneumonia in adults with leukemia: an emerging problem. *Clin Infect Dis* 2001; 32(4): 539-545.
102. Kanvinde S, Bhargava P, Patwardhan S. Cytomegalovirus infection as a cause of cytopenia after chemotherapy for hematological malignancies. *Indian Pediatr* 2013; 50(2): 197-201.

103. Nogueira E, Arruda VR, Bizzacchi JM, Costa FF, Ozelo MC, Rossi CL, et al. Possible association between cytomegalovirus infection and gastrointestinal bleeding in hemophiliac patients. *Act Haematol* 2000; 103(2): 73-7.
104. Ozkale M, Canan O, Asilsoy S, Bal N, Noyan A, et al. Intractable diarrhea from cytomegalovirus colitis in a case with hereditary spherocytosis. *Cukur Med J* 2015; 40(3): 609-13.
105. Moghimi M, Doosti M, Vahedian-Ardakani HA, Talebi A, Akhavan-Ghalibaf M, Najafi A, et al. Serological study on cytomegalovirus and *Toxoplasma gondii* in thalassemia major patients of Yazd, Iran. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2015; 5(3): 149-154.
106. Xiao Y, Lin W, Liu Q, Jin R, Fei H. Direct infection of colony forming unit-megakaryocyte by human cytomegalovirus contributes the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Huaz Univ Sci Tech* 2006; 26(1): 555-57.
107. Di Maggio D, Anderson A, Bussel JB. Cytomegalovirus can make immune thrombocytopenic purpura refractory. *Br J Haematol* 2009; 146(1): 104-12.
108. Ding Y, Zhao L, Mei H, Zhang S, Huang Z. Role of myeloid human cytomegalovirus infection in children's idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 2007; 24(3): 179-88.
109. Gilsanz F, Vela JAG, Vargas JA, Ibañez J, Oña F, López J, et al. Acquired pure red cell aplasia: a study of six cases. *Ann Hematol* 1995; 71(4): 181-83.
110. Jarek MJ, Enzenauer RJ, Judson PH. Pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 1996; 2(1): 44-9.
111. Krantz SB. Diagnosis and treatment of pure red cell aplasia. *Med Clin North Am* 1976; 60(5): 945-58.
112. Xu L, Fang J, Weng W, Huang K, Guo H, Liu Y, et al. Pure red cell aplasia associated with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in seven cases of Chinese children. *Hematology* 2013; 18(1): 56-9.
113. Nandan D, Jahan A, Dewan V, Singh S, Gurdeep B. Pure red cell aplasia in a three-months-old infant possibly secondary to cytomegalovirus infection. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014; 30(1): 30-2.
114. Asranna A, Kumar A, Pranita, Goel A. Cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia due to acute cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult. *POAMED* 2016; 23(1): 43-5.
115. Chagla Z, Siegal D, El-Helou P, Lim W, Rudkowski J. Severe acute cytomegalovirus infection complicated by disseminated intravascular coagulation and pneumonitis in a healthy female. *Canad J Gen Inter Med* 2016; 10(4): 36-8.
116. Niewold TB, Bundrick JB. Disseminated intravascular coagulation due to cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult treated with plasma exchange. *Am J Hematol* 2006; 81(6): 454-7.
117. Rizzo C, Rizzo S, Scirè E, Di Bona D, Ingrassia C, Franco G, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a review of the literature in the light of our experience with plasma exchange. *Blood Transf* 2012; 10(4): 521-32.
118. Slavov SN, Kashima S, Wagatsuma V, Silva-pinto AC, Martinez EZ, Favarin MC, et al. Glycoprotein B genotyping of human cytomegalovirus strains isolated from Brazilian patients with sickle cell disease and beta-thalassemia major. *Viral Immunol* 2015; 28(2): 123-9.

119. Marchesi F, Pimpinelli F, Ensoli F, Mengarelli A. Cytomegalovirus infection in hematologic malignancy settings other than the allogeneic transplant. *Hematol Oncol* 2017; 36(2): 381-91.
120. Carlson A, Norwitz ER, Stiller RJ. Cytomegalovirus infection in pregnancy: should all women be screened? *Rev Obstet Gynecol* 2010; 3(4): 172–179.
121. Duff P. A thoughtful algorithm for the accurate diagnosis of primary CMV infection in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(3): 196-7.
122. Benoist G, Leruez-Ville M, Magny JF, Jacquemard F, Salomon LJ, Ville Y. Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33(4): 203-14.
123. Pass RF, Griffiths PD, August AM. Antibody response to cytomegalovirus after renal transplantation: comparison of patients with primary and recurrent infections. *J Infect Dis* 1983; 147(1): 40-6.
124. Dollard SC, Staras SA, Amin MM, Schmid DS, Cannon MJ. National prevalence estimates for cytomegalovirus IgM and IgG avidity and association between high IgM antibody titer and low IgG avidity. *Clin Vaccin Immunol* 2011; 18(11): 1895-99.
125. Patel EU, Gianella S, Newell K, Tobian AA, Kirkpatrick AR, Nalugoda F, et al. Elevated Cytomegalovirus IgG antibody levels are associated with HIV-1 disease progression and immune activation. *AIDS* 2017; 31(6): 807-13.
126. Lopo S, Vinagre E, Palminha P, Paixao MT, Nogueira P, Freitas MG. Seroprevalence to cytomegalovirus in Portuguese population, 2002-2003. *Euro Surveill* 2011; 16: 1-6.
127. Staras S, Flanders WD, Dollard SC, Pass RF, McGowan JE Jr, Cannon MJ. Influence of sexual activity on cytomegalovirus seroprevalence in the United States. *Sex Transm Dis* 2008; 35(5): 42-9.
128. Drew WL. Condoms and the transmission of cytomegalovirus. *Sex Transm Dis* 1998; 25(9): 481-2.
129. Gulia S, Sengar M, Dangi U, Menon H, Biswas S, Kelkar R, et al. Prevalence and patterns of cytomegalovirus (CMV) reactivation in adult acute lymphoblastic leukemia patients on chemotherapy: single center experience. *Blood* 2011; 118(21): 2583.
130. Jackson JB, Erice A, Englund JA, Edson JR, Balfour HH Jr. Prevalence of cytomegalovirus antibody in hemophiliacs and homosexuals infected with human immunodeficiency virus type 1. *Transfusion* 1988; 28(2): 187-9.
131. Omer AR, Salih JL, Al-Nakshabandi AA. Frequency of blood-borne viral infections among leukemic patients in central Iraq. *Saudi Med J* 2011; 32(1): 55-61.
132. Souza S, Bonon SHA, Costa SCB, Rossi CL. Evaluation of an in-house specific immunoglobulin G (IgG) avidity ELISA for distinguishing recent primary from long-term human cytomegalovirus (HCMV) infection. *Rev Inst Med Trop* 2003; 45(6): 323-26.
133. Torok-Storb B, Bolles L, Iwata M, Doney K, Sale GE, Gooley TA, et al. Increased prevalence of CMV gB3 in marrow of patients with aplastic anemia. *Blood* 2001; 98(3): 891-92.
134. Diaz J, Henao J, Rodelo J, García A, Arbeláez M, Jaimes F. Incidence and risk factors for cytomegalovirus disease in a Colombian cohort of kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2014; 46: 160-6.
135. Bley C, Santos FPS, Perini GF, Helman R, Ribeiro AAF, Kutner JM, et al. Risk factors and mortality associated with CMV reactivation post autologous stem cell transplantation. *Blood* 2010; 116(21): 4531.
136. Gardiner B, Haas E, Bailey R, Chow J, Snyderman D. Reactivation of latent cytomegalovirus infection in patients with rheumatologic disease: a case-control study. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5: 477.

137. Hasegawa T, Aisa Y, Shimazaki K, Ito C, Nakazato T. Cytomegalovirus reactivation in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2016; 96: 78-82.
138. Zoorpaikar M, Dizaji RK, Maleki A, Zhaleh M, Babaei S, Sohrabi N. The Prevalence of Cytomegalovirus, Hepatitis B, Hepatitis C, and HIV Infections among Hemophilic Patients in Sanandaj in 2017. *Asian J Pharm* 2018; 12(2): 805-11.
139. Sabin CA, Devereux HL, Clewley G, Emery VC, Phillips AN, Loveday C, et al. Cytomegalovirus seropositivity and Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA levels in individuals with hemophilia. *JID* 2000; 181: 1801-3.
140. Pereira CM, Pires FR, Corrêa MEP, Di Hipólito O, de Almeida OP. Candida in saliva of Brazilian hemophilic patients. *J Appl Oral Sci* 2004; 12(4): 301-6.
141. Elgarten CW, Myers RM, Levy E, Freedman JL, Bunin NJ, Fisher BT, et al. Cytomegalovirus reactivation in children with hemoglobinopathies who undergo hematopoietic cell transplantation with distal Alemtuzumab. *Elsevier* 2019; 25(3): 309-310.
142. Forman MS, Vaidya D, Bolorunduro O, Diener-West M, Pass RF, Aray-Boger R. Cytomegalovirus kinetics following primary infection in healthy women. *J Infect Dis* 2017; 215(10): 1523-26.
143. Jin MJ, Kim Y, Choi EM, Shim YJ, Kim HS, Suh JK, et al. Clinical characteristics and treatment courses for cytomegalovirus-associated thrombocytopenia in immunocompetent children after neonatal period. *Blood Res* 2018; 53(2): 110-16.
144. Wang C, Dollard SC, Amin MM, Bialek SR. Cytomegalovirus IgM seroprevalence among women of reproductive age in the United States. *Plos One* 2016; 11(3): e0151996.
145. Drew RJ, Stapleton P, Abu H, Healy E, Ferguson W, Gascun C, et al. Pregnancy outcomes of mothers with detectable CMV-specific IgM antibodies: a three-year review in a large Irish tertiary referral maternity hospital. *Infect Dis Obs Gynecol* 2015; 2015: 1-5.
146. Souza MA, Passos AM, Treitinger A, Spada C. Seroprevalence of cytomegalovirus antibodies in blood donors in Southern, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010; 43(4): 359-61.
147. Vilibic-Cavlek T, Kolaric B, Ljubin-Sternak, S, Kos M, Kaic B, Mlinaric-Galinovic G. Prevalence and dynamics of cytomegalovirus infection among patients undergoing chronic hemodialysis. *Indian J Nephrol* 2015; 25(2): 95-98.

## 9. ANEXOS

### Anexo I

#### TERMO DE ASSENTIMENTO

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **“Caracterização sorológica e molecular da infecção por Citomegalovírus (CMV) em pacientes portadores de doenças hematológicas atendidos na Fundação– HEMOAM”**

Primeiramente gostaria de esclarecer que seus pais já permitiram que você participe do nosso estudo.

#### EXPLICAÇÃO BREVE SOBRE O PROJETO

As crianças que irão participar dessa pesquisa têm de 2 a 17 anos de idade. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu, não terá nenhum problema se desistir.

Se você quiser participar, será colhida uma amostra de sangue da veia do braço (mais ou menos uma colher de chá) com seringa e agulha. O objetivo deste estudo é fornecer o diagnóstico da infecção por Citomegalovírus, bem como as suas características clínicas e sociais, melhorando o acompanhamento médico aos que à possui, e proporcionando uma melhor qualidade de vida aos mesmos.

Durante a coleta de sangue você poderá sentir leve dor ou apresentar pequenas manchas roxas no local da picada após a coleta. Para amenizar estes possíveis desconfortos a coleta de sangue será realizada por pessoal bastante treinado.

As amostras de sangue serão utilizadas para a realização de um exame para diagnosticar a infecção pelo Citomegalovírus (CMV) e você terá acesso total aos resultados, sendo estes enviados para o seu endereço pelos correios. Se o resultado for positivo, talvez seja necessário uma nova coleta de sangue para confirmar o resultado.

O sangue será coletado através da utilização de materiais novos, estéreis e descartáveis, por pessoal habilitado e especializado. As amostras para análise molecular serão retiradas das mesmas amostras coletadas para o diagnóstico, sem a necessidade de coletas extras. O resultado do exame será informado aos seus pais tão logo esteja disponível.

Todavia, há coisas boas que podem acontecer se você participar da pesquisa. Caso permita a coleta e sua participação, um grande benefício é a contribuição para o conhecimento científico sobre a infecção por CMV em nossa região. Você poderá se beneficiar do diagnóstico, do aconselhamento e orientação sobre a infecção, mesmo não sendo positivo.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der.

Os resultados da pesquisa serão publicados e também fornecidos as autoridades de saúde da sua cidade e seu estado, mas sem identificar as crianças que participaram da pesquisa.

<p>Polegar</p> <p>Direito ou</p> <p>Rubrica</p>
---

<p>Rubricas</p>
-----------------



## Anexo II

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE****TÍTULO DA PESQUISA: Caracterização sorológica e molecular da infecção por Citomegalovírus em pacientes portadores de doenças hematológicas atendidos na Fundação HEMOAM.**

Convidamos o (a) Sr (a) para participar desta pesquisa sob a responsabilidade do pesquisador Dr. Gemilson Soares Pontes. Abaixo seguem os dados para sua informação referentes ao estudo que o Sr (a) está sendo convidado para participar de forma voluntária .

**Objetivo:** Estimar a prevalência e caracterizar genotipicamente a infecção por CMV em pacientes com doenças hematológicas atendidos no HEMOAM.

**Justificativa:** Investigar a infecção pelo CMV na Amazônia Ocidental, principalmente na área metropolitana de Manaus, é de grande importância, pois as informações geradas a partir deste estudo poderão esclarecer a epidemiologia destes vírus na região e no Brasil, além de permitir um maior esclarecimento sobre a imunopatologia destas infecções. Sugestões educativas serão implementadas a partir dos dados gerados no estudo, tais como, orientação sobre higiene pessoal e cuidados com aglomerações, por exemplo, de modo a minimizar a propagação dos vírus.

**Metodologia:** As amostras coletadas serão devidamente transportadas ao laboratório de Virologia do INPA onde serão submetidas à análise sorológica por meio de um ensaio imunoenzimático (ELISA) para verificar a presença de anticorpos anti-CMV. A genotipagem dos vírus será realizada por meio de técnicas de biologia molecular e exames laboratoriais de rotina serão feitos em laboratório de Análises Clínicas localizado na cidade nova, zona metropolitana de Manaus.

**Garantia de manutenção do sigilo e da privacidade do participante:** Asseguramos ao participante da pesquisa confidencialidade, bem como o direito de recusar-se a responder as perguntas que ocasionem constrangimentos de qualquer natureza. Todas as informações geradas pelo presente estudo serão conduzidas no mais absoluto sigilo e os pacientes terão acesso aos dados gerados pelo estudo sempre que desejarem.

**Desconfortos, riscos:** Os riscos referentes a esse estudo são considerados mínimos uma vez que serão coletadas amostras sanguíneas por profissionais altamente treinados.

**Forma de acompanhamento, assistência e garantia de indenização:** No caso de haver algum incidente em decorrência do processo de coleta das amostras sanguíneas, o pesquisador responsável garante assistência médica e indenização adequada, caso seja necessário.

**Benefícios:** Se você aceitar participar deste estudo, estará contribuindo para uma melhor compreensão sobre a epidemiologia sorológica e molecular do CMV na Amazônia ocidental, assim como permitirá um maior esclarecimento sobre a patogenia decorrente da infecção por estes vírus, o que pode auxiliar em uma melhor compreensão da evolução, assim como no tratamento, de muitas patologias a curto e a longo prazo. Tais informações serão de grande importância para vigilância epidemiológica do CMV e, conseqüentemente, para o combate à infecção por estes vírus.

**Garantia de plena liberdade ao participante da pesquisa:** Sua participação é voluntária e se dará por meio da assinatura deste termo onde sua participação será oficializada e confirmada. Se depois de consentir em sua participação o Sr (a) desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa.

O (a) Sr (a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com o pesquisador Gemilson Soares Pontes sempre que desejar no endereço Av. André Araújo, – aleixo -I, 69077-000 Manaus - AM, pelo telefone (92) 3643-3288.

## Consentimento Pós-Informação

Eu, \_\_\_\_\_, discuti com o pesquisador sobre a minha decisão em participar neste estudo e acredito ter sido suficientemente esclarecido a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou

prejuízos e sem a perda de atendimento nesta Instituição ou de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Eu receberei uma cópia desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu (ou meu representante legal) e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar na última folha.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante da Pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

\_\_\_\_\_  
Nome do representante legal

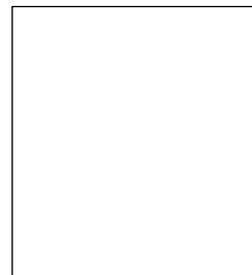
\_\_\_\_\_  
Assinatura do representante legal

\_\_\_\_\_  
Nome do Pesquisador Responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador Responsável

Telefone do participante: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



Impressão do dedo polegar.

Caso não saiba assinar

## ANEXO III - INQUÉRITO EPIDEMIOLÓGICO

**TÍTULO DA PESQUISA: Caracterização sorológica e molecular da infecção por  
Citomegalovírus em pacientes portadores de doenças hematológicas atendidos na  
Fundação HEMOAM.**

Este inquérito tem por objetivo diagnosticar e caracterizar em termos moleculares, imunológicos, bioquímicos e hematológicos as infecções por CMV em população portadora de doença hematológica residente na zona metropolitana de Manaus.

Nº \_\_\_\_\_

1. **Gênero:**  Masculino  Feminino

2. **Idade:** \_\_\_\_\_

3. **Grupo étnico:**  Negro  Branco  Pardo  Indígena  Outro:  
\_\_\_\_\_

4. **Estado civil:**  Solteiro (a)  Casado (a)  União Estável

5. **Renda familiar:**  até um salário mínimo  2 a 5 salários mínimos  6 a 9 salários mínimos  
 acima de 10 salários mínimos.

6. **Grau de Instrução:**  Alfabetizado (a)  1º Grau completo  2º Completo  
 Nível Superior Outros: \_\_\_\_\_

7. **Ocupação:** \_\_\_\_\_

8. **Orientação Sexual:**  Heterossexual  homossexual  bissexual

9. **Parceiro fixo**  Múltiplos parceiros   Não declarar

10. **Faz uso de preservativo?**  Não  Sim  Nem sempre

11. **Faz ou já fez o uso de drogas injetáveis?** Não  Sim

12. **Foi diagnosticado com alguma doença sexualmente transmissível nos últimos 6 meses?**

Não  sim (Qual? \_\_\_\_\_)

13. **Foi submetido a algum processo de transfusão de sangue no último ano?**

Não  sim (Qual componente? \_\_\_\_\_ Quantas vezes: \_\_\_\_\_)

14. **Tem filhos?**  Não  Sim Quantos? \_\_\_\_\_

15. **Algum aborto?**  Não  Sim Quantos? \_\_\_\_\_

16. **Algum filho com deficiência?**  Não  Sim Qual? \_\_\_\_\_

17. **Possui Tatuagem e/ ou piercing**  Não  Sim

18. **Tem a algum conhecimento sobre a infecção por CMV?**  nenhum  pouco  bastante

## ANEXO IV



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Caracterização sorológica e molecular da infecção por Citomegalovírus (CMV) em pacientes com doenças hematológicas atendidos na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - HEMOAM.

**Pesquisador:** Gemilson Soares Pontes

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 64929317.0.3001.0009

**Instituição Proponente:** Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia - INPA/MCT/PR

**Patrocinador Principal:** MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.994.410

#### Apresentação do Projeto:

O Citomegalovírus (CMV) é um vírus de DNA de fita dupla, pertencente à família Herpesviridae, que estabelece persistência no hospedeiro humano e apresenta ampla distribuição geográfica com prevalências que chegam a 90% em países em desenvolvimento. Em indivíduos imunodeprimidos, estes vírus são as principais causas de mononucleose acompanhada de visceromegalias e alterações hematológicas, enquanto que, em indivíduos imunocompetentes a maioria das infecções é assintomática. Há relatos de possíveis associações destas infecções com doenças hematológicas. Contudo, estudos sobre epidemiologia, manifestações clínicas e perfil imunológico da infecção por esses vírus são escassos, o que prejudica o diagnóstico diferencial e o estabelecimento de medidas de controle das infecções. Este estudo tem como objetivo principal determinar a prevalência sorológica e genotípica das infecções por CMV em pacientes com doenças hematológicas atendidos na fundação HEMOAM. Aproximadamente 400 amostras oriundas de residentes da área metropolitana de Manaus serão estudadas por meio de ensaios imunoenzimáticos e métodos moleculares para determinar a prevalência das infecções e os genótipos circulantes em nossa região. Todos os indivíduos serão submetidos a um inquérito epidemiológico que, entre outras variáveis, avaliará as características sócias demográficas dos indivíduos participantes assim como os comportamentos de risco associados às infecções. Com

**Endereço:** Av. Constantino Nery 4397 BLD Dir Ens Pesq  
**Bairro:** Chapada **CEP:** 69.050-002  
**UF:** AM **Município:** MANAUS  
**Telefone:** (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cep@hemoam.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE  
HEMATOLOGIA E  
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 1.994.410

este estudo, espera-se determinar a soro prevalência da infecção por CMV e os genótipos circulantes na região estudada, além de gerar maiores informações sobre o perfil clínico das infecções, principalmente no que tange ao desenvolvimento de distúrbios hematológicos.

**Objetivo da Pesquisa:**

Estimar a prevalência e caracterizar genotipicamente a infecção por CMV em pacientes com doenças hematológicas atendidos no HEMOAM.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos**

Os riscos para os participantes da pesquisa são considerados mínimos, uma vez que os mesmos serão apenas submetidos a coleta de sangue e a uma entrevista onde serão coletados dados sócio-demográficos. A coleta de sangue será realizada por pessoa altamente treinada e caso haja algum acidente no procedimento, receberá os cuidados médicos adequados na fundação HEMOAM, onde será feita a coleta de sangue. Caso o paciente sinta-se constrangido a responder alguma pergunta do questionário epidemiológico, o mesmo poderá declinar de responder qualquer pergunta que o deixe desconfortável.

**3.10 Benefícios**

Estima-se que as informações geradas pelo presente estudo auxiliem no diagnóstico e na compreensão da evolução de diversas doenças hematológicas de pacientes infectados com CMV. Tais dados promoverão um maior esclarecimento em relação a morbidade, distribuição dos subtipos virais, patogenia e os principais comportamentos de risco associados à infecção pelo CMV.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante visto que pretende gerar conhecimento que auxilie no diagnóstico e compreensão da evolução de diversas doenças hematológicas de pacientes infectados com CMV.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos obrigatórios foram apresentados.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto aprovado sem pendências.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Endereço: Av. Constantino Nery 4397 BLD Dir Ens Pesq  
 Bairro: Chapada CEP: 69.050-002  
 UF: AM Município: MANAUS  
 Telefone: (92)3655-0114 Fax: (92)3655-0112 E-mail: cep@hemtoam.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE  
HEMATOLOGIA E  
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 1.994.410

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_867994.pdf	17/02/2017 17:34:15		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Pre_projeto.pdf	17/02/2017 17:06:24	Gemilson Soares Pontes	Aceito
Outros	_INQUERITO_EPIDEMIOLOGICO.pdf	17/02/2017 17:05:37	Gemilson Soares Pontes	Aceito
Outros	_Anuencia.pdf	17/02/2017 17:03:32	Gemilson Soares Pontes	Aceito
Outros	Termo_Assentimento_Menor_Idade.pdf	17/02/2017 17:02:39	Gemilson Soares Pontes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	_TCLE.pdf	17/02/2017 17:01:47	Gemilson Soares Pontes	Aceito
Orçamento	Orcamento_Financeiro.pdf	17/02/2017 17:01:28	Gemilson Soares Pontes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	_Declaracao_Compromisso_Pesquisador_Responsavel.pdf	17/02/2017 17:00:45	Gemilson Soares Pontes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	_DECLARACAO_INFRAESTRUTURA.pdf	17/02/2017 16:57:39	Gemilson Soares Pontes	Aceito
Cronograma	_Cronograma.pdf	17/02/2017 16:56:25	Gemilson Soares Pontes	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	17/02/2017 16:52:03	Gemilson Soares Pontes	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

MANAUS, 31 de Março de 2017

Assinado por:  
**Adriana Malheiro**  
(Coordenador)

Endereço: Av. Constantino Nery 4397 BLD Dir Ens Pesq  
 Bairro: Chapada CEP: 69.050-002  
 UF: AM Município: MANAUS  
 Telefone: (92)3655-0114 Fax: (92)3655-0112 E-mail: cep@hemoam.am.gov.br