



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

PATRICIA OKUBO

Prevalência de Citomegalovírus entre pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento dialítico e transplantados renais: estudo de associação com marcadores genéticos (HLA).

Maringá
2012

PATRICIA OKUBO

Prevalência de Citomegalovírus entre pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento dialítico e transplantados renais: estudo de associação com marcadores genéticos (HLA).

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Estadual de Maringá, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Orientador: Prof. Dr. João Bedendo

Maringá
2012

PATRICIA OKUBO

Prevalência de Citomegalovírus entre pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento dialítico e transplantados renais: estudo de associação com marcadores genéticos (HLA).

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Estadual de Maringá, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Orientador: Prof. Dr. João Bedendo

Aprovada em 13 de fevereiro de 2012

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. João Bedendo (Orientador)
Universidade Estadual de Maringá

Profa. Dra. Elma Mathias Dessunti (Titular)
Universidade Estadual de Londrina

Profa. Dra. Maria Clara Padoveze (Titular)
Universidade de São Paulo – Escola de Enfermagem da USP

Profa. Dra. Maria Angélica Pagliarini Waidman (Suplente)
Universidade Estadual de Maringá

Profa. Dra. Sandra Marisa Pelloso (Suplente)
Universidade Estadual de Maringá

Aos meus pais *Norio* e *Maria Lucia*, que mesmo distantes ainda me ajudam
a construir essa pessoa que sou hoje.
Ao *Gabriel Fonseca e Silva* pelo seu companheirismo, dedicação e carinho

Agradecimentos

À DEUS

Pela luz, benção e força para realização desse trabalho.

Aos meus pais Norio e Maria Lucia; meus irmãos Juliano e Júnior

Que apesar de pouco estudo e uma educação rígida, sempre me ensinaram e incentivaram que isso seria um bem valioso em minha vida.

Ao meu companheiro e amigo Gabriel,

Mesmo longe me deu apoio, incentivo e amor para realizar as etapas desse trabalho e por sempre acreditar em mim...

Às amigas Angélica Yukari Takemoto e Marina Raduy Botelho

Sempre presentes, unidas e prestadoras durante essa etapa. Enfim chegamos até aqui!

As minhas grandes amigas: Ligia (desde a graduação) e Sâmara,

Sempre me deram força, apoio e amizade!

Ao meu orientador professor João Bedendo e professora Sueli Donizetti Borelli

Pela oportunidade, ensinamentos, amizade, incentivo, confiança e paciência mesmo nos momentos mais difíceis...

Aos pacientes que participaram desse estudo e aqueles que por algum motivo não quiseram participar

Pela paciência e compreensão...

Aos funcionários do Laboratório de Microbiologia e Imunologia Básica da Universidade Estadual de Maringá

Por sempre estarem prontos a me ajudar e me acolheram com carinho em seu ambiente de trabalho.

Aos enfermeiros Arlete, Thiago, Afonso e Aguinaldo e funcionários do setor de Diálise do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Maringá

À bioquímica Flávia e funcionários do laboratório de Análises Clínicas do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Maringá

Pela atenção, paciência e dedicação para que pudesse realizar este trabalho

Ao Hospital Municipal de Maringá

Pela mudança do meu expediente para que eu realizasse esse trabalho

À Prof^a. Maria Cristina Bronharo Tognim, ao Prof. Benício Alves de Abreu Filho e Prof. Celso Luiz Cardoso.

Pela amizade, compreensão, paciência e pelas dicas importantes nos momentos onde tudo parecia dar errado...

À todos os docentes e funcionários do Departamento de Enfermagem da Universidade Estadual de Maringá.

À todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

“Determinação coragem e auto confiança são fatores decisivos para o sucesso.
Se estamos possuídos por uma inabalável determinação conseguiremos superá-los.
Independentemente das circunstâncias,devemos ser sempre humildes, recatados e
despidos de orgulho.”

(Dalai Lama)

OKUBO, Patricia. **Prevalência de Citomegalovírus entre pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento dialítico e transplantados renais: estudo de associação com marcadores genéticos (HLA)**. 2012. 74f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem)–Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2012.

RESUMO

O citomegalovírus humano (HCMV) é um adenovírus que está presente na maioria dos indivíduos saudáveis na forma latente, sendo um risco quando estes se tornam imunocomprometidos. É um dos principais causadores de morbimortalidade em pacientes imunodeprimidos, situação onde ocorre a ativação da replicação viral. Entre os indivíduos com imunossupressão há os transplantados, onde pode ocorrer a rejeição aguda do enxerto. Entre os pacientes em diálise, além do comprometimento das defesas do organismo, ocorrem possíveis hemotransfusões, aumentando a probabilidade da infecção. A literatura faz pouca referência sobre a soroprevalência do HCMV e sua relação com o sistema imunitário do indivíduo que é mediada pelo Complexo Principal de Histocompatibilidade (CPH) que nos seres humanos é definida como Antígenos Leucocitários Humanos - sistema HLA, do inglês *Human Leucocyte Antigens*. Considerando a necessidade de se obter maiores conhecimentos sobre a influência de fatores genéticos no carreamento do HCMV propusemos esse estudo com o objetivo de identificar a presença de HCMV, em portadores de IRC em tratamento dialítico e transplantados renais, e avaliar a associação com marcadores HLA. A identificação do HCMV foi feita por meio da técnica de método imunoenzimático de micropartículas (*microparticle enzyme immunoassay* - MEIA) e para tipificação HLA foi utilizado o kit LABType® SSO One Lambda aliado à tecnologia Luminex. A população de estudo envolveu 203 pacientes em tratamento dialítico e 53 transplantados renais assistidos em dois serviços de referência do município de Maringá, Paraná e os dados obtidos foram tratados estatisticamente para se identificar o nível de significância. Os resultados mostraram que não há relação entre o variável sexo e a soroprevalência do HCMV em ambos os grupos avaliados. No grupo de diálise não se observou correlação entre a presença do vírus e hemotransfusão. Em relação à proporção da infecção crônica (anti-HCMV-IgG) e a infecção aguda (anti-HCMV-IgM), não houve diferenças significativas nos dois grupos com relação ao gênero. Correlacionando-se a frequência do anti-HCMV-IgG com os genes HLA (*locus* A, B e DRB1), para ambos os grupos, observou-se que o alelo A*02 foi o mais frequente porém não houve correlação estatisticamente significativa. Ao correlacionar a soroprevalência do anti-HCMV-IgM com esses genes, foi observado que o alelo B*57, encontrado no grupo de transplantados, mostrou tendência associativa ($p=0,233$). A partir dos dados obtidos pode se concluir que a frequência do HCMV é maior em pacientes imunocomprometidos e não se estabeleceu associação entre a soroprevalência do HCMV e a hemotransfusão. Os dados sugerem a participação de um alelo HLA classe I na suscetibilidade a aquisição do vírus, entretanto são necessários novos estudos em novas populações a fim de confirmar esses achados.

Descritores: Antígenos HLA, Diálise, Citomegalovírus, Infecção, Insuficiência Renal Crônica.

OKUBO, Patricia. **Prevalence of cytomegalovirus in patients with chronic renal failure on dialysis and renal transplant patients: association analysis with genetic markers (HLA)**. 2012. 74f. Dissertation (Master's in Nursing)–Maringá State University, Maringá, 2012.

ABSTRACT

Human cytomegalovirus (HCMV) is an adenovirus that is present in most healthy subjects in a latent form, and it is a risk when they become immunocompromised. It is a major cause of morbidity and mortality in immunosuppressed patients, a situation where the activation of viral replication occurs. Among individuals with immunosuppression there are transplant recipients, who may experience acute graft rejection.

Among dialysis patients, in addition to compromising the body's defense mechanism, possible blood transfusions also occur, increasing the likelihood of infection. The literature makes little reference to the seroprevalence of HCMV and its relationship with the individual's immune system that is mediated by the Major Histocompatibility Complex (MHC), which in humans is defined as Human Leukocyte Antigens - HLA system. Considering the need to obtain more knowledge about the influence of genetic factors in the HCMV entrainment, we proposed this study to identify the presence of HCMV in patients with CRF undergoing dialysis therapy and kidney transplant patients, and evaluate their association with HLA markers.

The identification of HCMV was made through the technique of microparticle enzyme immunoassay (MEIA) and One Lambda LABType®SSO kit was used in combination with the Luminex technology for HLA typing. The study population involved 203 dialysis patients, 53 kidney transplant recipients attended at two reference centers in the city of Maringá, in the state of Paraná and 73 healthy volunteers. The data were statistically analyzed to identify the level of significance. The results showed no relationship between the gender variable and seroprevalence of HCMV in both groups.

There was no correlation between the presence of the virus and blood transfusion in the dialysis group. Regarding the proportion of chronic infection (anti-HCMV IgG) and acute infection (anti-HCMV IgM), there were no significant differences in the two groups regarding gender. Comparing the results for both with those observed for the control group it was found statistically significant differences when the age variable was correlated with the frequency of anti-HCMV antibodies (IgG and IgM).

When correlating the frequency of HCMV-IgG with HLA genes (A, B and DRB1 loci) for both groups the most frequent allele observed was the A*02, although not statistically significant. It was observed that the presence of the B*57 allele found in the transplant group showed a trend for association ($p = 0.233$) with the prevalence of HCMV-IgM. From the data obtained, it can be concluded that the frequency of HCMV is higher in immunocompromised patients and the association between the seroprevalence of HCMV and blood transfusion has not been established. The data suggest the involvement of an HLA class I allele in the susceptibility to virus acquisition, however further studies are needed in new populations, in order to confirm these findings.

Keywords: HLA Antigens, Dialysis, Cytomegalovirus, Infection, Renal Insufficiency, Chronic

OKUBO, Patricia. **Prevalencia de citomegalovirus entre pacientes con insuficiencia renal crónica en pacientes em tratamiento dialítico y trasplantados renalis: estudios de asociación con marcadores genéticos (HLA)**. 2012. 74f. Disertación (Maestría en Enfermería) - Universidad Estadual de Maringá, Maringá, 2012.

RESUMEN

El citomegalovirus humano (HCMV) es un adenovirus que está presente en la mayoría de los individuos sanos en forma latente, siendo un riesgo cuando estos se convierten en inmunocomprometidos. Es una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes inmunodeprimidos, una situación donde se produce la activación de la replicación viral. Entre las personas con inmunosupresión están los trasplantados, donde puede producirse rechazo agudo del injerto. Entre los pacientes en diálisis, además del compromiso de las defensas del cuerpo producen posibles hemotransfusiones, aumentando la probabilidad de infección. La literatura hace poco referencia sobre la seroprevalencia del HCMV y su vínculo con el sistema inmunitario del individuo que es mediada por el Complejo Principal de Histocompatibilidad (CPH) que en los seres humanos es definida como Antígenos Leucocitarios Humanos – sistema HLA, del inglés Human Leucocyte Antigens. Teniendo en cuenta la necesidad de obtener un mayor conocimiento acerca de la influencia de los factores genéticos en el acarreamiento de HCMV hemos propuesto este estudio destinado a identificar la presencia de HCMV en portadores de IRC en tratamiento dialítico y trasplantado de riñón y evaluar la asociación con marcadores HLA. La identificación de HCMV fue hecha por medio de la técnica del método de inmunoenzimático de micropartículas (microparticle enzyme immunoassay - MEIA) y para la tipificación HLA fue utilizado el kit LABType@SSO Lambda aliado a la tecnología Luminex. La población de estudio envolvió 203 pacientes en tratamiento dialítico y 53 trasplantados renales observados durante dos servicios de referencia del municipio de Maringá, Paraná y los datos obtenidos fueron tratados estadísticamente para identificar el nivel de importancia. Los resultados mostraron que no hay ninguna relación entre el variable sexo y la seroprevalencia del HCMV en ambos grupos evaluados. En el grupo de diálisis no fue observada correlación entre la presencia del virus y la hemotransfusión. En relación a la proporción de infección crónica (anti-HCMV-IgG) y infección aguda (anti-CMV-IgM), no hubo diferencias significativas en los dos grupos con relación al género. Correlacionarse la frecuencia de anti-HCMV-IgG con genes HLA (locus A, B y DRB1), para ambos grupos, se observó que el alelo A*02 fue el más frecuente pero no hubo ninguna correlación estadísticamente significativa. Al correlacionar la seroprevalencia del anti-HCMV-IgM con estos genes, se observó que el alelo B*57, encontrado en el grupo de trasplantados, mostró tendencia asociativa ($p = 0,233$). De los datos obtenidos pueden concluirse que la frecuencia de HCMV es mayor en pacientes inmunocomprometidos no estableciendo asociación entre la seroprevalencia del HCMV y la hemotransfusión. Los datos sugieren la participación de un alelo HLA clase I en la susceptibilidad a adquirir el virus, sin embargo, se necesitan más estudios en nuevas poblaciones a fin de comprobar estos hallazgos.

Palabras clave: Antígenos HLA, Diálisis, Citomegalovirus, Infección, Insuficiencia Renal Crónica

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

| | | |
|----------|---|----|
| Figura 1 | Estrutura do Citomegalovírus Humano (HCMV)..... | 21 |
|----------|---|----|

ARTIGO 1

| | | |
|----------|---|----|
| Tabela 1 | Caracterização de 2 populações (em diálise e transplantados renais) quanto ao sexo, idade média, tempo médio da modalidade de tratamento renal atual em dois centros de diálise da região norte/noroeste do Paraná..... | 34 |
| Tabela 2 | Soroprevalência de anti-HCMV (IgG e IgM) entre pacientes em diálise, conforme o gênero..... | 34 |
| Tabela 3 | Soroprevalência de anticorpos anti-HCMV (IgG e IgM) entre pacientes em diálise, de acordo com a variável “hemotransusão”..... | 35 |
| Tabela 4 | Presença de anticorpos anti-HCMV (IgG e IgM) entre pacientes transplantados, conforme a variável sexo..... | 36 |

ARTIGO 2

| | | |
|----------|---|----|
| Tabela 1 | Frequência alélica (HLA-A, HLA-B e HLA-DRB1) no grupo de pacientes renais em tratamento dialítico, com a presença do anti-HCMV-IgG ou anti-HCMV-IgM. Maringá, Paraná..... | 55 |
| Tabela 2 | Frequência alélica (HLA-A, HLA-B e HLA-DRB1) no grupo de pacientes transplantados renais, com a presença do anti-HCMV-IgG ou anti-HCMV-IgM. Maringá, Paraná..... | 56 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------------|--|
| Anti-HCMV-IgG | Anticorpos G para citomegalovírus humano |
| Anti-HCMV-IgM | Anticorpos M para citomegalovírus humano |
| COPEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| CPH | Complexo Principal de Histocompatibilidade |
| DNA | Ácido desoxirribonucléico |
| EDTA | Ácido Etilenodiamino Tetra- Bromide |
| ELISA | Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay |
| HCMV | Citomegalovírus Humano |
| HHV-5 | Herpesvírus Humano Tipo 5 |
| HIV | Imunodeficiência Humana |
| HLA | Human Leukocyte Antigen |
| IgG | Imunoglobulina G |
| IgM | Imunoglobulina M |
| IRC | Insuficiência Renal Crônica |
| MEIA | Método Imunoenzimático de Micropartículas |
| PCR | Reação em Cadeia de Polimerase |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre Esclarecido |
| UEM | Universidade Estadual de Maringá |

SUMÁRIO

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 14 |
| 2 | OBJETIVOS..... | 18 |
| 2.1 | OBJETIVO GERAL..... | 18 |
| 2.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 18 |
| 3 | REFERÊNCIAL TEÓRICO..... | 19 |
| 3.1 | SISTEMA HLA - antígenos leucocitários humanos..... | 24 |
| 3.2 | SISTEMA HLA E A INFECÇÃO POR HCMV..... | 25 |
| 4 | METODOLOGIA..... | 27 |
| 4.1 | TIPO E LOCAL DE ESTUDO..... | 27 |
| 4.2 | POPULAÇÃO DE ESTUDO E COLETA DE MATERIAL..... | 27 |
| 4.3 | PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS..... | 28 |
| 4.3.1 | COLETA DE SANGUE PERIFÉRICO..... | 28 |
| 4.3.2 | IDENTIFICAÇÃO DO HCMV POR MEIA..... | 28 |
| 4.3.3 | TIPAGEM HLA..... | 28 |
| 4.4 | TRATAMENTO ESTATÍSTICO..... | 29 |
| 4.5 | ASPECTOS ÉTICOS..... | 29 |
| | ARTIGO 1..... | 31 |
| | ARTIGO 2..... | 43 |
| 5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 57 |
| | REFERÊNCIAS..... | 59 |
| | APÊNDICES..... | 69 |
| | ANEXO..... | 73 |

1 INTRODUÇÃO

O citomegalovírus humano (HCMV) causa uma doença antigamente denominada Doença de Inclusão Citomegálica. É um vírus pertencente ao grupo dos herpesvírus também conhecido como Herpesvírus Humano Tipo 5 (HHV-5). Esse vírus é composto por DNA (ácido desoxirribonucléico) e um dos principais causadores de morbidade e mortalidade em pessoas imunocomprometidas (ANDRADE, 2009; TESTAL et al., 2011), localizando-se em linfócitos, monócitos, células epiteliais e endoteliais (KALLAS, 2008).

O HCMV apresenta períodos de ativação e latência, dependendo do estado geral do hospedeiro. Em indivíduos saudáveis, a latência se inicia após a infecção primária e a reativação da replicação viral ocorre nas situações de imunossupressão como: infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV); indivíduos em tratamento quimioterápico; fetos e recém-nascidos devido à imaturidade do sistema imunológico; idosos por fragilidade; pessoas queimadas; indivíduos submetidos à diálise e transplantados. Estes usam continuamente drogas imunossupressoras a fim de evitar a rejeição aguda do enxerto (ANDRADE, 2009; CALDEIRA, 2009; LUIZ, 2009; MATOS, 2009; BORDES et al., 2011). Além disso, o paciente renal tem alta probabilidade de receber transfusão de hemocomponentes que podem estar contaminados pelo HCMV (MENDRONE JUNIOR, 2010).

O HCMV está presente na população em geral, com prevalência entre 40% a 100% (40% a 60% em países desenvolvidos e 80% a 100% em países subdesenvolvidos) sendo diretamente proporcional à idade e inversamente proporcional a condição socioeconômica (CALDEIRA, 2009; MATOS, 2009; MENDRONE JUNIOR, 2010). O indivíduo pode albergar o vírus em vários sítios do organismo, principalmente nas glândulas salivares e em diferentes tipos de leucócitos e é um clássico agente de infecção oportunista (ANDRADE, 2009; LÜBECK; DOERR; RABENAU, 2009; OKUDA, 2009; SOUSA et al., 2010). Quando há imunossupressão é um dos mais importantes agentes oportunistas, ocasionando sinais e sintomas clínicos mais complicados do que aqueles indivíduos imunocompetentes (CALDEIRA, 2009).

Em adultos saudáveis, o HCMV normalmente pode não produzir sinais e sintomas, entretanto pode ocorrer um quadro semelhante à mononucleose infecciosa

com enfartamento ganglionar, febre, mal-estar, dores articulares, cansaço, hepatomegalia, esplenomegalia e erupções cutâneas (BRASIL, s.d.). Em casos mais graves podem ser observadas leucopenia ou leucocitose, artralguas, visceromegalias, trombocitopenia, náuseas, retinite, colite, pneumonia, encefalite, polirradiculoneurite e neuropatia periférica, visual e rejeição do órgão transplantado (SILVA et al., 2007; MATOS, 2009; ISHIBASHI et al., 2010).

A doença originada pelo HCMV é a segunda causa de mortalidade entre portadores de insuficiência renal crônica (IRC) sendo precedida apenas por distúrbios cardiovasculares (FRAM et al., 2007; TESTAL et al., 2011) e a incidência desta infecção ativa em pacientes pós transplantados de rim é estimada, no Brasil, em 60% a 100% (MATOS, 2009).

O portador de IRC tem uma incidência maior de transfusões sanguíneas, principalmente o indivíduo em tratamento por hemodiálise devido às anemias (BARRETTI; DELGADO, 2007), causadas por perda de sangue no sistema de hemodiálise, coleta de exames, mistura no espaço morto e procedimentos cirúrgicos (MODANEZ, 2011). Já em transplantados a hemotransfusão ocorre geralmente apenas durante o procedimento do próprio transplante (MORAIS et al., 2011). Dessa forma, ambos os grupos são susceptíveis a inúmeras infecções via transfusão sanguínea, principalmente pelo HCMV.

Os principais fatores de risco para a IRC são: idade avançada, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus*, histórico familiar e glomerulonefrites (KUSUMOTO et al., 2007; BORTOLOTO, 2008; CORDEIRO et al., 2009), com maior prevalência no sexo masculino (HIGA et al, 2007; RIBEIRO et al, 2008, FERRAZ et al., 2010).

As recombinações em nível molecular do HCMV podem ser facilitadas pelo contato, direto ou indireto, principalmente durante a hemodiálise com equipamentos, superfícies e mãos contaminadas com vírus, facilitando a infecção ou a co infecção (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2001). O HCMV tem diferentes variantes ou cepas geneticamente distintas para as quais a proteção imunológica cruzada é parcial (MATOS, 2009; CROUGH; KHANNA, 2009). Essas variantes podem ser relacionadas à variação de sequências isoladas, pois o HCMV pode

causar infecção em diferentes tecidos corpóreos, como também infecções por outros herpesvírus como vírus Epstein Barr (SOWMYA et al., 2007; LUIZ, 2009).

Deckers et al. (2009) descrevem variantes genótípicas do HCMV que são difíceis de serem identificadas, dificultando a sua detecção e facilitando as infecções por outros herpesvírus e a resistência aos antivirais. Carraro e Granato (2004) referem que há infecções recentes por cepas resistentes aos antivirais antes mesmo do início da terapia ou logo após o início, indicando cepas com resistência primária.

Nas últimas décadas a terapia antiviral com o Ganciclovir, realizada para prevenção e tratamento da infecção pelo HCMV principalmente entre transplantados renais, se mostrou efetiva na prevenção da doença em indivíduos assintomáticos, com infecção ativa, aumentando a taxa de sobrevivência (TAVARES, 2006; LUIZ, 2009).

A infecção por HCMV tem papel importante tanto no pós transplante como também em indivíduo hemodialítico, pois esse recebe inúmeras transfusões sanguíneas, podendo contrair o HCMV caso esse for soronegativo e outros sorotipos, caso já for soropositivo. Como é candidato ao transplante renal, esse indivíduo pode trazer consigo a infecção latente e conseqüentemente a ativação da infecção quando imunodeprimido e possibilitando a rejeição do enxerto.

A identificação do HCMV pode ser realizada por sorologia e/ou por técnicas moleculares. Por apresentarem grande sensibilidade e especificidade, os métodos imunológicos desenvolvidos para quantificar a concentração de antígenos e anticorpos, tornaram-se técnicas padronizadas para pesquisa e aplicações clínicas. Entre esses métodos, um dos mais usados é o ELISA (*Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*) e o MEIA (*microparticle enzyme immunoassay*). O ELISA possibilita a detecção de anticorpos anti-HCMV-específicos, tanto IgM (Imunoglobulina M) a qual caracteriza a infecção aguda como IgG (Imunoglobulina G) que caracteriza a infecção crônica (MOURA et al., 2007; MATOS, 2009). A introdução de testes rápidos permite a detecção da replicação viral e auxilia no diagnóstico precoce da doença, sendo que a forma ativa é identificada antes ainda do início dos sinais e sintomas. Isso proporciona a oportunidade de começar o tratamento antiviral precocemente (NOBERTO, 2008). Já o MEIA tem princípio similar ao do ELISA, no entanto, utiliza como fase sólida, micropartículas sensibilizadas com antígenos ou com anticorpos, sendo sua técnica utilizada para testes qualitativos ou quantitativos (PAULA et al., 2003; LADEHOF; BUENO, 2005).

O sistema HLA, assim chamado em seres humanos é definido como Antígenos Leucocitários Humanos (*Human Leukocyte Antigens*-HLA), fazendo parte do sistema Complexo Principal de Histocompatibilidade, sendo o maior complexo gênico conhecido do genoma humano (MAGALHÃES, 2009). O complexo HLA tem cerca de quatro milhões de pares de bases (pb), o equivalente a 0,1% do genoma humano, englobando mais de 100 genes (MAGALHÃES, 2009). O interesse pelo seu estudo deve-se ao fato de que numerosas doenças apresentam associação com os antígenos deste sistema. Ele consiste em um conjunto de aloantígenos, cuja importância foi inicialmente reconhecida no campo dos transplantes de órgãos e tecidos (FREIRE, 2009; PINA, 2009).

Os primeiros estudos visando estabelecer a relação de associação dos antígenos de histocompatibilidade (HLA) e as doenças iniciaram-se no fim da década de 60, porém os resultados foram inconsistentes. No ano de 1973, relatou-se importante associação da espondilite anquilosante com o antígeno HLA-B27 (BÉRTOLO, 1996). A partir daí os antígenos HLA têm sido estudados em inúmeras patologias distintas, incluindo as auto imunes, as infecciosas, as neoplásicas e as idiopáticas (DONADI, 2000). Hoje, sabem-se da grande importância do sistema HLA e o surgimento de doenças, entretanto esta correlação não implica necessariamente, que o indivíduo irá desenvolver a doença, pois há outros fatores presentes. A susceptibilidade a algumas doenças pode estar associada a alguns alelos e a proteção relacionada a outros (ALVES et al., 2006a). Considerando a miscigenação populacional, novos alelos associados a doenças devem ser descritos e outros já existentes necessitam ser confirmados (ALVES et al., 2006b). A infecção por HCMV tem papel importante no pós transplante devido a sua alta prevalência, pela gama variada de síndromes clínicas associadas e pela capacidade imunomoduladora do vírus (NORONHA et al., 2006), possibilitando a rejeição do enxerto, pois há limitações das atuais terapias antivirais (GIEST et al., 2010). Diante do exposto e considerando a importância de conhecer a epidemiologia do HCMV em nosso meio e a sua associação com o sistema HLA, entre pacientes renais em hemodiálise e transplantados renais, propusemos este estudo.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL.

- Identificar a soroprevalência de anti-HCMV em portadores de IRC em tratamento dialítico e transplantados renais em dois centros de diálise da região norte/noroeste do Paraná, bem como correlacionar esta frequência com os antígenos HLA.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

-Identificar a soroprevalência do anti-HCMV por meio do método imunoenzimático de micropartículas quantitativo Abbott Diagnostics AxSYM® SYSTEM.

-Identificar a frequência de anti-HCMV-IgG e IgM entre pacientes em diálise e transplantados renais.

-Correlacionar a frequência de anti-HCMV-IgG e IgM com a hemotransusão entre pacientes em diálise.

-Correlacionar a frequência de portadores de anti-HCMV com algumas variáveis biológicas, tais como, sexo e idade, além do tempo médio de tratamento dialítico e tempo de pós transplante renal.

-Verificar a associação entre os antígenos HLA e a soroprevalência do anti-HCMV-IgG e IgM.

3 REFERÊNCIAL TEÓRICO

A citomegalovirose foi inicialmente identificada por Ribbert em 1904, o qual observou a presença de grandes inclusões celulares no rim de um natimorto com sífilis no ano de 1881. Esta observação, contudo, foi registrada somente 23 anos mais tarde, com as primeiras ilustrações dessas células semelhantes a protozoários, observadas nos rins, pulmões e fígado de outro natimorto com sífilis (PERES, 2009). No ano de 1910, pesquisadores chegam à conclusão que estas inclusões celulares eram resultado de uma infecção causada por protozoário e propuseram o nome de *Entamoeba mortinatalium*. Já em 1921, Goodpasture e Talbot descreveram a presença de células citomegálicas em glândulas submaxilares de crianças com infecções diversas, e sugeriram que estas células poderiam ser de origem epitelial e não causadas por protozoários. Além disso, foram os primeiros a sugerir que as alterações celulares observadas eram similares às lesões da pele causadas pelo vírus Varicella Zoster, portanto, que a citomegalia poderia ser provocada pelo efeito indireto de um agente similar (PERES, 2009).

Ainda em 1921, Lipschutz também descreveu inclusões similares que foram associadas com lesões em humanos infectados com herpes simples, afirmando que as estruturas constituíam uma reação específica da célula contra algum tipo de vírus, sendo o primeiro a reconhecer esta similaridade, postulando uma etiologia viral para a “Doença de Inclusão Citomegálica” (PERES, 2009).

O isolamento do HCMV ocorreu nos anos de 1956 e 1957, quase que simultaneamente a partir dos experimentos de três pesquisadores: Smith que isolou o agente a partir de material procedente de duas crianças, Rowe que isolou o vírus após uma adenoidectomia e Weller que recuperou o vírus em fígado e urina de crianças com doença de inclusão citomegálica generalizada (BONON, 2004). Weller foi quem introduziu o termo Citomegalovírus devido à característica de citomegalia observadas em células infectadas (MIURA, 2005; MATOS, 2009). O termo vem das palavras *Cito* – célula, *Megalo* – grande e vírus que é o agente causador da doença (RÁCZ, 2008). A partir de 1960, com o avanço em transplantes, a infecção pelo HCMV passou a ser considerada uma entidade de grande importância clínica e pela primeira vez foi reconhecido como principal patógeno em hospedeiros imunodeprimidos. (DIEAMANT, 2006; MANUEL et al., 2009; SOUSA et al., 2010).

O HCMV pertence à família dos *Herpesviridae*, subfamília *Betaherpesvirinae* e gênero citomegalovírus. É caracterizado por possuir ciclos reprodutivos longos, aumento das células infectadas e múltiplos sítios de latência, assegurando a persistência do vírus no indivíduo. Em crianças e em adultos saudáveis a infecção é geralmente assintomática, algumas vezes acompanhada por sintomas não específicos e leves (BRANDÃO, 2006; SILVA, 2010). O HCMV não era considerado de grande importância clínica por causar apenas eventuais infecções em neonatos, no entanto com o crescimento do número de infecções decorrentes da imunossupressão tem aumentado o interesse nesse vírus e em sua fisiopatologia (CALDEIRA, 2009).

O HCMV é o único herpesvírus humano com transmissão intraplacentária natural, podendo ocorrer com mais frequência durante a infecção primária. É transmitido por meio de contato direto com secreções infectadas como o leite materno, secreções cervicais e seminais, sendo a saliva uma fonte comum entre adultos e a urina entre crianças e adultos. Pode ser transmitido por meio da transfusão sanguínea e durante o transplante de órgãos (RÁCZ, 2008). Foi originalmente classificado como um beta herpesvírus, por suas características morfológicas e bioquímicas. Por ter semelhança morfológica e a presença de DNA, o HCMV foi considerado um membro do grupo herpes (DIEAMANT, 2006). É conhecido também como herpesvírus humano tipo 5 (HHV-5), é o maior vírus e mais estruturalmente complexo da família *Herpesviridae* e é morfológicamente indistinguível dos outros herpesvírus humanos (KALLAS, 2008; CALDEIRA, 2009). Em 1979 o Grupo de Estudos dos Herpesvírus do Comitê Internacional para Nomenclatura dos Vírus dividiu a família *Herpesviridae* em três subfamílias representando os vírus herpes simples tipo 1 e 2, herpes zoster (HHV3) (*Alphaherpesvirinae*), citomegalovírus, herpesvírus humano, tipo 6 e tipo 7 (*Betaherpesvirinae*) e o grupo *Gammaherpesvirinae* (Epstein Barr e Herpesvírus Humano 8) (MANFRINATO, 2005).

O HCMV é um adenovírus, ou seja, seu genoma é de duplo filamento de DNA linear, consiste de 250.000 pares de base que podem codificar potencialmente 200 proteínas ou mais (CALDEIRA, 2009; COSTA, 2009). Essas proteínas são circundadas por um capsídeo icosaédrico com 162 capsômeros. O capsídeo é rodeado por uma camada amorfa de proteínas, chamada tegumento e envolvido por uma bicamada lipídica, onde se encontram as glicoproteínas virais (JUNQUEIRA; SANCHO; SANTOS, 2008) e enzimas (DIEAMANT, 2006). O HCMV é um vírus lábil e

envolvido, inativado quando exposto ao éter a 20% por 2 horas, pH ácido (< 5), aquecimento de 37°C por 1 hora ou 56°C por 30 minutos, exposição à luz ultravioleta por 5 minutos e ciclos sucessivos de congelamento e descongelamento (ANDRADE, 2009). Tem por característica a replicação lenta, onde pode manter a infecção por períodos prolongados e permanecerem em estado latente. Em cultura, o vírus tem a tendência de se manter associado às células, com liberação de um número muito reduzido de partículas virais (CALDEIRA, 2009).

O tamanho do genoma é de aproximadamente 230 Kilobases (229.354 pares de bases – GeneBank NC 001347) ou massa molecular relativa de $150 - 155 \times 10^6$ e uma densidade de $1.716 - 1.717 \text{ g/cm}^3$ correspondente a 58% de guanosina e citosina. A figura 1 representa a estrutura do HCMV.

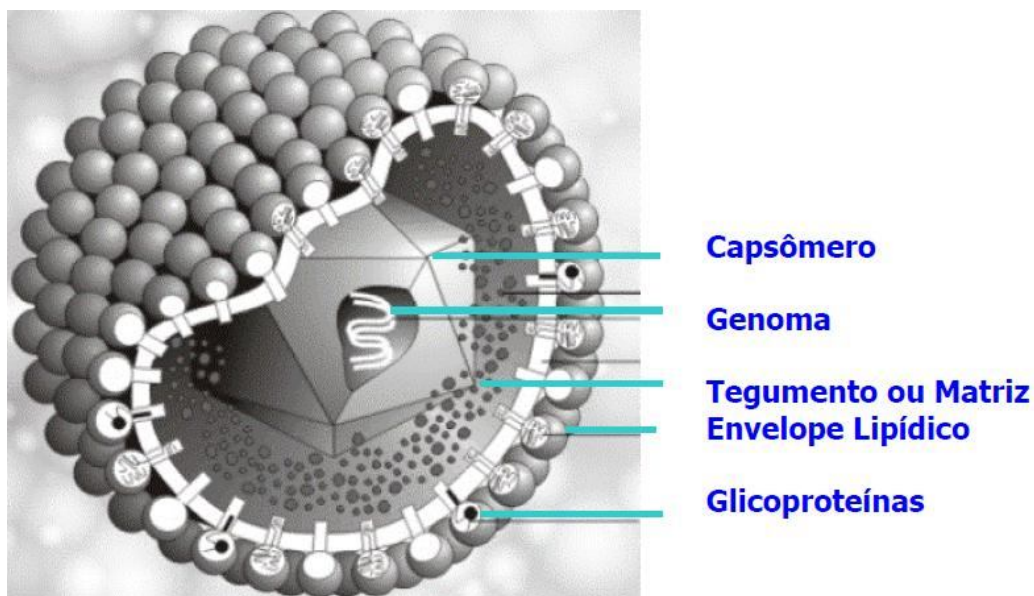


Figura 01 - Estrutura do Citomegalovírus Humano (HCMV).
Fonte: Noberto (2008)

A fagocitose, a interação entre as proteínas virais (glicoproteína B e glicoproteína complexa gC-II) e receptores específicos presentes na superfície da membrana celular, são processos que permitem a penetração do vírus na célula (ANDRADE, 2009). A glicoproteína B (gB) é uma proteína predominante no envelope viral (FAN et al., 2009; WU et al., 2010a), essencial para a replicação do vírus *in vitro* e *in vivo*, importante no processo de adsorção na célula hospedeira e disseminação do vírus célula a célula; ela é também um importante alvo da resposta imune humana que

induz à formação de anticorpos de neutralização. Pode ser o componente do envelope viral mais altamente conservado. Certas regiões do gene gB são altamente variáveis entre as diferentes cepas de HCMV, estando uma delas situada próxima ao sítio de clivagem da protease (entre os aminoácidos 460 e 461) e está envolvida no processo de fusão com a célula hospedeira (DIEAMANT, 2006).

O único reservatório para transmissão do HCMV é o próprio homem e ocorre por meio do contato direto (ANDRADE, 2009). Estudos sugerem dois períodos de aumento da infecção: primeiro é o período perinatal e o segundo ocorre durante os anos de maturidade sexual. As fontes de infecção para o período perinatal são: o canal de parto, leite materno e outras crianças contaminadas, que conservam o vírus no trato respiratório e trato urinário por longos períodos após a infecção primária. As fontes de infecção durante o período de maturidade sexual são os contatos sexuais e a transmissão horizontal pode ocorrer por transplante de órgãos e transfusão sanguínea (CALDEIRA, 2009). Após a contaminação, inicia-se o processo de replicação viral entre 14 e 24 horas, causando mudanças na forma, metabolismo e transcrição genética da célula hospedeira, durando aproximadamente 24 horas e divide-se nas seguintes fases: I - produção de proteínas reguladoras (4h); II - produção de DNA polimerase (8h); III - produção de proteínas estruturais e montagem de novo vírus (12h).

Em um paciente imunocompetente, a maior parte do vírus é destruída por células citotóxicas (linfócitos T) específicas para HCMV e a infecção se mostra assintomática. Em pessoas imunocomprometidas, que não receberam tratamento adequado, a infecção se torna sintomática e com envolvimento de vários órgãos como o fígado, trato gastrointestinal, retina, pulmões e sistema nervoso (JUNQUEIRA; SANCHO; SANTOS, 2008; CALDEIRA, 2009).

O hospedeiro sendo infectado, o DNA pode ser encontrado em diferentes linhagens celulares e órgãos do corpo. Na infecção inicial, infecta as células epiteliais das glândulas salivares, resultando em uma infecção persistente local de latência viral. O HCMV infecta também o sistema geniturinário, especificamente os túbulos proximais do rim próximo das áreas corticais. A virúria é muito comum, porém tem pouca consequência clínica. Apesar da replicação viral no rim, é raro ocorrer disfunção renal. Uma exceção pode acontecer em indivíduos que receberam transplante de rim, no qual o HCMV é associado à glomerulopatia e possível causa de rejeição do enxerto (NOBERTO, 2008).

As manifestações clínicas da infecção pelo HCMV variam dependendo da idade, das condições físicas do paciente e da capacidade de resposta imunológica. Em indivíduos saudáveis, na grande maioria dos casos, a infecção é subclínica ou no máximo se apresenta como síndrome similar à mononucleose infecciosa (BRITT, 2005). Entretanto, sob certas condições, como em deficiência imunológica e em crianças com infecções congênitas, a apresentação clínica pode ser grave e até levar à morte. Além disso, o comprometimento da imunidade predispõe o indivíduo a infecção primária ou a reativação de infecção latente. Nos receptores de transplante, o HCMV é uma das infecções mais frequentes no período pós-transplante cardíaco, hepático, coração-pulmão e medula óssea. Estudos indicam que a carga viral do HCMV em receptores de transplante é o principal determinante da infecção, independentemente das condições do doador. Segundo Caldeira (2009), a infecção manifesta-se dependendo do órgão transplantado: em transplante de medula óssea, a infecção ocorre predominantemente à pneumonia intersticial; em receptores de fígado, a hepatite pode dificultar a diferenciação quanto a uma possível rejeição do órgão; já nos transplantes renais, a síndrome “clássica” do HCMV como febre, leucopenia, linfócitos atípicos, hepatomegalia, mialgias e artralgias são mais comuns. A infecção por esse vírus pode ser responsável por 35% da leucopenia, 30% dos episódios de febre e 20% da falha dos transplantes de órgãos (JUNQUEIRA; SANCHO; SANTOS, 2008). Há uma estreita relação entre HCMV e HIV, com soropositividade de aproximadamente 100% nas populações com alto risco (CALDEIRA, 2009).

O tratamento sistêmico consiste basicamente em uso de drogas antivirais, sendo o Ganciclovir e Foscarnet as drogas endovenosas mais utilizadas na atualidade, ambas com pouca disponibilidade oral e alta toxicidade, o que limita seu uso em longo prazo. Em relação à toxicidade, podem ocasionar mielossupressão, neutropenia, trombocitopenia, insuficiência renal (azotemia), insuficiência hepática, coma, convulsão e distúrbios hidroeletrolíticos (JUNQUEIRA; SANCHO; SANTOS, 2008).

O uso dessas drogas tem resultado em importante benefício para os pacientes pós transplante devido à redução considerável de infecção por HCMV no pós-transplante imediato (ANDRADE, 2009).

A imunoprofilaxia da infecção pode ser realizada por uso de imunoglobulinas endovenosas contendo anticorpos anti-HCMV, mas essa prática permanece controversa e sem comprovação de eficácia. Drogas usadas na terapia anti-HCMV tem pouca

absorção via oral e conseqüentemente uma baixa potência, podendo desenvolver resistência e apresentar toxicidade (SILVA, 2010). Experimentou-se em receptores de transplante renal, a utilização de vacinas com vírus vivo, mas com resultados controversos (CALDEIRA, 2009).

Dessa maneira o HCMV pode ser muito nocivo ao organismo quando há um desequilíbrio imunológico, sendo necessário atentar-se aos sinais, sintomas e a fisiopatologia que caracteriza tal síndrome (CALDEIRA, 2009). Em pacientes em hemodiálise é importante saber sua prevalência, pois são automaticamente candidatos ao transplante renal e conseqüentemente tornam-se imunodeprimidos o que pode causar a rejeição do enxerto como já mencionado.

Além disso, faz-se necessário também conhecer sua etiologia e os grupos mais vulneráveis a fim de um alerta maior com os mesmos.

3.1 SISTEMA HLA - antígenos leucocitários humanos

O Complexo Principal de Histocompatibilidade (CPH ou MHC, do inglês, *Major Histocompatibility Complex*) foi descrito inicialmente por Dausset em 1958, definindo-se como um grupo de glicoproteínas polimórficas encontradas em todos os vertebrados (FREIRE, 2009). O CPH constitui um conjunto de aproximadamente 200 genes que se localizam no braço curto do cromossomo 6. É o maior complexo gênico conhecido do genoma humano, caracterizando-se pela diversidade, polimorfismos e desequilíbrios de ligação (MAGALHÃES, 2009). Em humanos é chamado de Antígenos Leucocitários Humanos (*Human Leukocyte Antigens*-HLA) devido à descoberta de diferenças entre leucócitos de indivíduos (FREIRE, 2009; MAGALHÃES, 2009).

O complexo HLA tem cerca de quatro milhões de pares de bases (pb), o equivalente a 0,1% do genoma humano, englobando mais de 100 genes (MAGALHÃES, 2009). O interesse pelo seu estudo deve-se ao fato de que numerosas doenças apresentam associação com os antígenos deste sistema. Ele consiste em um conjunto de aloantígenos, cuja importância foi inicialmente reconhecida no campo dos transplantes de órgãos e tecidos (FREIRE, 2009; PINA, 2009).

A organização dos genes, que codificam os aloantígenos HLA de classe I e II, e que estão intimamente ligados entre si no braço curto do cromossomo 6, subdivididos

em 3 regiões: classe I, II e III. Os genes da região de classe I constituem a porção mais telomérica do loco HLA e codificam os antígenos HLA-A, B, C e estão presentes em praticamente todas as células nucleadas do organismo (MAGALHÃES, 2009). Os genes da região de classe II são os mais centroméricos e codificam os antígenos HLA-DR, DQ e DP e são distribuídas com mais restrição no organismo, localizando-se nas superfícies de células que estão diretamente relacionadas à resposta imune, tais como macrófagos, monócitos, células dendríticas, células de Langerhans, linfócitos B e linfócitos T ativados (MAGALHÃES, 2009; PINA, 2009). A identificação dessas moléculas permite a melhor escolha do doador-receptor e é fundamental para o sucesso do transplante, mesmo com o uso de drogas imunossupressoras que reduzem a possibilidade de rejeição (BICALHO et al., 2002).

O primeiro antígeno HLA foi descrito por reação sorológica e Terasaki estabeleceu sua importância no transplante renal. Os antígenos de superfície celular associados ao CPH eram importantes nas interações celulares e reconheceu-se a necessidade de compatibilidade entre CPH para sucesso nos transplantes. A função biológica das moléculas do CPH é a apresentação de antígenos processados no interior das células apresentadoras de antígenos (APCs). O impacto biológico que o polimorfismo do sistema CPH, com mais de 3 mil alelos, tem na resposta imune é fundamental (MAGALHÃES, 2009).

3.2 SISTEMA HLA E A INFEÇÃO POR HCMV

Os primeiros estudos visando estabelecer a relação de associação dos antígenos de histocompatibilidade (HLA) e as doenças iniciaram-se no fim da década de 60, porém os resultados foram inconsistentes. No ano de 1973, relatou-se importante associação da espondilite anquilosante com o antígeno HLA-B27 (BÉRTOLO, 1996). A partir daí os antígenos HLA têm sido estudados em inúmeras patologias distintas, incluindo as auto imunes, as infecciosas, as neoplásicas e as idiopáticas (DONADI, 2000). Hoje, sabem-se da grande importância do sistema HLA e o surgimento de doenças, entretanto esta correlação não implica necessariamente, que o indivíduo irá desenvolver a doença, pois há outros fatores presentes. A susceptibilidade a algumas doenças pode estar associada a alguns alelos e a proteção relacionada a outros (ALVES et al., 2006a). Considerando a miscigenação populacional, novos alelos associados a

doenças devem ser descritos e outros já existentes necessitam ser confirmados (ALVES et al., 2006b).

A infecção por HCMV tem papel importante no pós transplante devido a sua alta prevalência, pela gama variada de síndromes clínicas associadas e pela capacidade imunomoduladora do vírus (NORONHA et al., 2006), possibilitando a rejeição do enxerto, pois há limitações das atuais terapias antivirais (GIEST et al., 2010).

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO E LOCAL DE ESTUDO

O método empregado é um estudo de caráter transversal, sendo que os dados foram coletados de pacientes com IRC e transplantados renais atendidos no setor de Diálise do Hospital Santa Casa de Misericórdia e na Clínica do Rim do Hospital Santa Rita, ambos situados no município de Maringá, Paraná. Os exames laboratoriais de tipagem HLA são rotineiramente executados a fim de orientar o tratamento definitivo que é o transplante renal. O laboratório de Imunologia da Universidade Estadual de Maringá (UEM) foi utilizado para a execução dos exames para detecção do HCMV a partir do sangue periférico obtidos dos pacientes em tratamento dialítico e transplantados renais. As informações sobre a tipagem HLA dos pacientes envolvidos são oriundas do banco de dados de tipagem HLA do Laboratório de Imunologia da UEM elaborado a partir de um Projeto de Extensão Permanente desenvolvido na disciplina de Imunologia do Departamento de Ciências Básicas da UEM.

4.2. POPULAÇÃO DE ESTUDO E COLETA DE MATERIAL

Os serviços de Diálise referidos possuíam aproximadamente 290 pacientes em hemodiálise e 80 transplantados renais. A população desta pesquisa envolveu 256 pacientes, sendo 203 indivíduos em hemodiálise e 53 transplantados.

Aplicou-se um questionário estruturado (APÊNDICE 2) para a caracterização dos envolvidos e coletado amostras de sangue periférico para a investigação do HCMV. Foram excluídos do estudo aproximadamente 30 indivíduos por recusarem a participar da pesquisa, os que possuíam impossibilidade de compreensão e comunicação e que estavam desacompanhados, instabilidade hemodinâmica ou qualquer outra complicação que não possibilitasse a coleta de dados e de material biológico e idade inferior a 18 anos.

4.3 PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS

4.3.1 COLETA DE SANGUE PERIFÉRICO

A coleta de sangue periférico foi realizada pelos funcionários do setor de Diálise ou por funcionários do Laboratório de Análises Clínicas, em dois tubos contendo anticoagulante EDTA (4ml cada um) e acondicionadas a uma temperatura entre 2°C e 8°C por no máximo 24 horas.

4.3.2 IDENTIFICAÇÃO DO HCMV POR MEIA

O método empregado para a detecção e caracterização de marcadores sorológicos, os anticorpos anti-HCMV, foi o imunoenzimático de micropartículas (MEIA) quantitativo (Abbott Diagnostics AxSYM® SYSTEM CMV IgG e IgM para o HCMV).

O MEIA tem princípio similar ao do ELISA, no entanto, utiliza como fase sólida, micropartículas sensibilizadas com antígenos ou com anticorpos, sendo sua técnica utilizada para testes qualitativos ou quantitativos (PAULA et al., 2003; LADEHOF; BUENO, 2005). O número de sítios de ligações de um teste por micropartículas é de 4.000 a 10.000 vezes superior ao do ELISA, o que eleva a sensibilidade e a especificidade do método e reduz o tempo de incubação (RAMOS, 2010). Na etapa final da reação no AxSYM®, a enzima ativa é ligada a um anticorpo (conjugado) sob ação de um substrato, produzindo um produto final fluorescente. A fluorescência produzida por essa reação é medida e determina a quantidade do marcador sorológico pesquisado. A interpretação dos resultados obtidos seguiu os critérios determinados pelo fabricante do equipamento. (LADEHOF; BUENO, 2005). Os valores superiores a 15 AU/ml (Unidades de Anticorpos por mililitro) foram considerados positivos, valores inferiores a 10 AU/ml foram considerados negativos e os resultados entre 10-15 AU/ml foram considerados como Gray zone. Os resultados, definidos como “Gray zone”, são interpretados como duvidosos ou suspeitos, ou seja, apresentam resultado indeterminado.

4.3.3 TIPAGEM HLA

Para realizar a tipagem HLA, realizou-se inicialmente a extração de DNA humano por meio de amostras de sangue periférico, coletadas por punção venosa com

tubos a vácuo e anticoagulante EDTA e centrifugadas para obter a camada leucocitária. O DNA genômico foi extraído desta camada pelo reagente EZ-DNA, seguindo as instruções do fabricante (Biological Industries, Kibbutz Beit, Haemek).

Polimorfismo genético das moléculas HLA: para a tipificação HLA classe I (HLA-A e -B) e classe II (HLA-DRB1) foi utilizado o kit LABType® SSO One Lambda aliado à tecnologia Luminex. Esse método de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) utiliza primers biotinizados. O material amplificado passou por um processo de desnaturação e posterior hibridização com sondas ligadas a microesferas (beads) que fazem parte do sistema multianalítico Luminex. Cada bead é marcada com uma determinada fluorescência e possui uma sonda de oligonucleotídeo correspondente a um alelo HLA, ou a um grupo de alelos HLA. Após a etapa de hibridização as sondas que hibridizaram com o DNA são marcadas com uma solução SAPE (estreptavidina conjugada com ficoeritrina). O citômetro de fluxo LABScan® 100 é capaz de reconhecer a fluorescência da bead e da SAPE ligada à sonda. Os dados gerados pelo aparelho foram analisados no software HLA Fusion para a determinação da tipagem HLA.

4.4 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Os dados coletados foram tabulados em planilhas do tipo Excel®, gerando um banco de dados informatizado e transferidos para o software STATISTICA 7.0 para a análise estatística descritiva e o teste exato de fisher.

Para análise estatística dos dados os pacientes foram divididos em positivos e negativos para anticorpos anti-HCMV-IgG e anti-HCMV-IgM. Foi quantificado o número de vezes que um determinado alelo apareceu (frequência alélica) e a frequência relativa. O valor de p foi calculado pelo Teste Exato de Fisher (p-valor) e para os valores de p abaixo de 0,05, foi calculado o valor de p por meio da correção de Bonferroni (Pc-valor).

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

Os pacientes hemodialíticos e os transplantados renais foram orientados quanto aos objetivos da pesquisa e após concordarem em participar assinaram um termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 1). A abordagem foi durante o tratamento dialítico e na consulta médica para aqueles já transplantados que não

frequentam o hospital regularmente. Obedeceu-se aos aspectos éticos apresentados pela Resolução 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde que disciplina as pesquisas com Seres Humanos (BRASIL, 1999). Este estudo foi aprovado pelo do Comitê de Ética em Pesquisa (COPEP) da UEM, com o parecer CAAE 0334-10 (ANEXO 1).

SOROPREVALÊNCIA PARA CITOMEGALOVÍRUS HUMANO EM AMOSTRAS DE PACIENTES SUBMETIDOS AO TRATAMENTO DIALÍTICO E TRANSPLANTADOS RENAI EM DOIS CENTROS DE DIÁLISE.

Patrícia Okubo¹, João Bedendo²

RESUMO

O citomegalovírus humano (HCMV) é um dos principais causadores de morbimortalidade em pacientes imunocomprometidos, entre eles os transplantados, onde pode ocorrer a rejeição aguda do enxerto. Pacientes em diálise, além do comprometimento do sistema imune, são submetidos à hemotransfusões, aumentando a probabilidade de se contrair o vírus. Dessa forma, é importante averiguar a incidência da soropositividade do HCMV nessa população, buscando estabelecer relações com fatores de risco como hemotransfusões e outros dados epidemiológicos. A população estudada foi composta por 203 pacientes em tratamento dialítico e 53 transplantados renais. A identificação do anti-HCMV foi realizada por meio da técnica de MEIA (*microparticle enzyme immunoassay*). Encontrou-se 96% (195) de soropositividade para o anti-HCMV em pacientes em diálise e 100% nos transplantados renais. Não houve associação estatisticamente significativa entre a soropositividade do anti-HCMV com a variável sexo em ambos os grupos e também com a hemotransusão no grupo de pacientes em diálise. Houve uma maior frequência do vírus em pacientes imunocomprometidos, principalmente no grupo de transplantados.

Descritores: diálise, insuficiência renal crônica, citomegalovírus.

¹ Enfermeira. Mestranda do programa de pós-graduação em Enfermagem da Universidade Estadual de Maringá (UEM). Endereço: Rua Cantor Raul Seixas, n° 343 – Jardim Ipanema, CEP 87053-240, Maringá, Paraná, Brasil. E-mail: patyp3@hotmail.com

² Enfermeiro. Doutor em Enfermagem, Docente Adjunto da Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Estadual de Maringá (UEM).

INTRODUÇÃO

O citomegalovírus humano (HCMV) é um DNA vírus pertencente à família dos *Herpesviridae*, subfamília *Betaherpesvirinae* e gênero citomegalovírus, também conhecido como Herpesvírus Humano Tipo 5 (HHV-5), sendo um dos principais causadores de morbidade e mortalidade em pessoas imunocomprometidas (ANDRADE, 2009; TESTAL et al., 2011), particularmente pacientes portadores de Insuficiência renal crônica (IRC) em diálise, devido a sua qualidade de vida prejudicada (PAIM et al., 2006) e transplantados renais (KALLAS, 2008; TESTAL et al., 2011).

O homem é o único reservatório do HCMV e é adquirido pelo contato direto (ANDRADE, 2009), sendo a infecção geralmente assintomática ou acompanhada por sintomas inespecíficos e leves (BRANDÃO, 2006; SILVA, 2010). A ativação da replicação viral ocorre em indivíduos imunocomprometidos como na infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), tratamento quimioterápico, fetos e recém-nascidos devido à imaturidade do sistema imunológico, idosos por fragilidade, pessoas queimadas, indivíduos submetidos à diálise. Entre os transplantados a ativação da doença se dá devido ao uso contínuo de drogas imunossupressoras a fim de evitar a rejeição aguda do enxerto (LUIZ, 2009; MATOS, 2009; BORDES et al., 2011). Entre os pacientes em diálise e transplantando renais é alta a probabilidade de hemotransfusões o que pode ocasionar o contato direto com o HCMV (MENDRONE JUNIOR, 2010). A infecção pelo HCMV é a segunda causa de mortalidade entre portadores de IRC sendo precedida apenas por distúrbios cardiovasculares (FRAM et al., 2009).

O HCMV está presente na população em geral, com prevalência entre 40% a 100% sendo 40% a 60% em países desenvolvidos e 80% a 100% em países subdesenvolvidos (MATOS, 2009; MENDRONE JUNIOR, 2010). A incidência do HCMV, em pacientes pós transplantados renais, é estimada em 60% a 100% (MATOS, 2009) e provavelmente a transmissão ocorre por meio do enxerto infectado ou por hemotransfusão (RÁCZ, 2008), sendo a infecção uma das principais causas de mortalidade nesse grupo (JUNQUEIRA; SANCHO; SANTOS, 2008).

A identificação do HCMV pode ser realizada por sorologia e/ou por técnicas moleculares. Os métodos imunológicos por apresentarem grande sensibilidade e especificidade, tornaram-se técnicas padronizadas para pesquisa e aplicações clínicas.

Entre esses métodos, um dos mais usados é o método imunoenzimático de micropartículas (*microparticle enzyme immunoassay* - MEIA) que possibilita a detecção de anticorpos anti-HCMV específicos, tanto IgM (Imunoglobulina M) a qual caracteriza a infecção aguda, como IgG (Imunoglobulina G) que caracteriza a infecção crônica (MOURA et al., 2007; MATOS, 2009). A tecnologia MEIA tem princípio similar ao do ELISA, no entanto, utiliza como fase sólida, micro partículas sensibilizadas com antígenos ou com anticorpos, sendo sua técnica utilizada para testes qualitativos ou quantitativos (PAULA et al., 2003; LADEHOF; BUENO, 2005).

Assim, os objetivos desse estudo é identificar a soroprevalência do anti-HCMV (IgG e IgM) em portadores de IRC em tratamento dialítico e transplantados renais em dois centros de diálise da região norte/noroeste do Paraná e avaliar a associação entre a frequência do HCMV com algumas variáveis biológicas e fatores de risco como hemotransfusões, tempo médio de tratamento dialítico e tempo de pós transplante renal.

MATERIAIS E MÉTODOS

População de estudo e coleta de material biológico

Participaram deste estudo 256 pacientes procedentes de dois hospitais de médio porte do município de Maringá-Pr, sendo 203 em tratamento hemodialítico, 53 transplantados renais. Obtém-se uma amostra de sangue periférico para a identificação do anti-HCMV-IgG e IgM. Os indivíduos foram caracterizados quanto à média de idade, sexo, portador ou não de anti-HCMV, tempo de pós transplante, tempo de diálise e ocorrência de hemotransusão entre os dialisados. Os dados coletados foram tabulados em planilhas do tipo Excel®, gerando um banco de dados informatizado e transferidos para o software STATISTICA 7.0 para a análise estatística descritiva e o teste exato de Fisher.

Critérios de exclusão.

Foram excluídos do estudo aproximadamente 30 pacientes por recusa, idade inferior a 18 anos, complicações clínicas que impossibilitava a coleta de dados entre outros. Obedeceu-se aos aspectos éticos apresentados pela Resolução 196/96 do Ministério da Saúde que disciplina as pesquisas com Seres Humanos (BRASIL, 2006). Este estudo foi aprovado pelo do Comitê de Ética em Pesquisa (COPEP) da UEM, com o parecer CAAE 0334-10.

Teste para identificação do anti- HCMV.

A detecção e a caracterização dos anticorpos anti-HCMV-IgG e IgM foram realizados utilizando o método imunoenzimático de micropartículas (*microparticle enzyme immunoassay* - MEIA) quantitativo (Abbott Laboratories, Abbott Park, I, Abbott Diagnostics AxSYM® SYSTEM). Os valores superiores a 15 AU/ml (Unidades de Anticorpos por mililitro) foram considerados positivos para anti-HCMV, valores inferiores a 10 AU/ml foram considerados negativos e os resultados entre 10-15 AU/ml foram considerados como Gray zone. Os resultados definidos como “Gray zone”, são interpretados como duvidosas ou suspeitas, ou seja, apresentam resultado indeterminado⁽¹⁸⁾ (HACKETT et al., 2010).

RESULTADOS

A tabela 1 mostra a caracterização da população estudada, considerando as variáveis sexo, média de idade e o tempo médio da modalidade de tratamento renal atual (hemodiálise/transplante).

Tabela 1: Caracterização de 2 populações (em diálise e transplantados renais) quanto ao sexo, idade média, tempo médio da modalidade de tratamento renal atual em dois centros de diálise da região norte/noroeste do Paraná.

| | Usuários que realizam hemodiálise (n=203) | | Usuários transplantados (n=53) | |
|--|---|-------------|--|----------------------------|
| | Masculino | Feminino | Masculino | Feminino |
| Sexo | 129 (63,55%) | 74 (36,45%) | Sexo | 32 (60,38%) 21 (39,62%) |
| Média de idade (em anos) | 52,6 | 51,78 | Média de idade (em anos) | 46,28 40,10 |
| Tempo médio de hemodiálise (em meses) | 46,65 | 54,12 | Tempo médio de transplante (em meses) | 102,47 89,38 |

Realizando o teste *t* para o grupo de dialisados, considerando a média de idade e o tempo da modalidade do tratamento atual, para amostras independentes, correlacionando com o sexo, obtivemos p-valor >0,05 (0,2641; 0,7155 respectivamente), ou seja, a média de idade e o tempo médio de hemodiálise em ambos os sexos são os mesmos. Isso aconteceu também com o grupo de transplantados em relação ao tempo de modalidade de tratamento, em que o p-valor foi >0,05 (0,3890), porém a média de idade nos pacientes do sexo masculino foi maior (p-valor=0,0380).

A tabela 2 mostra frequência de soropositividade para anti-HCMV- IgG e anti-HCMV-IgM no grupo dialítico, conforme o gênero.

Tabela 2: Soroprevalência de anti-HCMV (IgG e IgM) entre pacientes em diálise, conforme o gênero.

| Soropositividade entre pacientes em diálise (n= 203) | | | |
|---|-----------------|-----------------|------------------|
| Resultado anti-HCMV-IgG | | | |
| Sexo | Positivo | Negativo | |
| Masculino | 124 (96,12%) | 5 (3,88%) | |
| Feminino | 71 (95,95%) | 3 (4,05%) | |
| Resultado anti-HCMV-IgM | | | |
| Sexo | Positivo | Negativo | Gray zone |
| Masculino | 7 (5,43%) | 118 (91,47%) | 4 (3,10%) |
| Feminino | 3 (4,06%) | 69 (93,24%) | 2 (2,70%) |

Encontrou-se 195 pacientes (96%) soropositivos para o anti-HCMV sendo que todos que foram soropositivos para anti-HCMV-IgM também apresentam o anti-HCMV-IgG. Realizando o teste Exato de Fisher, correlacionando a presença do HCMV com o sexo, obtivemos p-valor $>0,05$, (0,9999 para anti-HCMV-IgG e 0,9173 para anti-HCMV-IgM), ou seja, a proporção da positividade para o anti-HCMV (IgG/IgM) é a mesma em ambos os sexos.

Correlacionando se a soropositividade do anti-HCMV com a hemotransusão, (tabela 3), usando o teste Exato de Fisher, obteve-se p-valor $>0,05$, (0,2640 para anti-HCMV-IgG e 0,7118 para anti-HCMV-IgM), sendo assim, a presença do vírus é independente da hemotransusão.

Tabela 3: Soroprevalência de anticorpos anti-HCMV (IgG e IgM) entre pacientes em diálise, de acordo com a variável “hemotransusão”.

| Hemotransusão entre pacientes em diálise (n= 203) | | | |
|--|-----------------|-----------------|------------------|
| Resultado anti-HCMV-IgG em hemotransfundidos | | | |
| Transusão | Positivo | Negativo | |
| Sim | 124 (94,66%) | 7 (5,34%) | |
| Não | 71 (98,61%) | 1 (1,39%) | |
| Resultado anti-HCMV-IgM em hemotransfundidos | | | |
| Transusão | Positivo | Negativo | Gray zone |
| Sim | 6 (4,58%) | 120 (91,60%) | 5 (3,82%) |
| Não | 4 (5,55%) | 67 (93,06%) | 1 (1,39%) |

A tabela 4 mostra a soroprevalência do anti-HCMV-IgG e IgM, conforme o gênero, entre transplantados renais. Obteve se 100% de soropositividade no grupo. Realizando o teste Exato de Fisher, obtivemos p-valor $>0,05$ (1 para anti-HCMV-IgG e

0,8972 para anti-HCMV-IgM), ou seja, a proporção da soropositividade em ambos os sexos é a mesma.

Tabela 4: Presença de anticorpos anti-HCMV (IgG e IgM) entre pacientes transplantados, conforme a variável sexo.

| Soropositividade entre transplantados renais (n= 53) | | | |
|---|-----------------|-----------------|------------------|
| Resultado anti-HCMV-IgG | | | |
| Sexo | Positivo | Negativo | |
| Masculino | 32 (100,00%) | 0 (00,00%) | |
| Feminino | 21 (100,00%) | 0 (00,00%) | |
| Resultado anti-HCMV-IgM | | | |
| Sexo | Positivo | Negativo | Gray zone |
| Masculino | 13 (40,63%) | 17 (53,12%) | 2 (6,25%) |
| Feminino | 7 (33,33%) | 13 (61,91%) | 1 (4,76%) |

DISCUSSÃO

No presente estudo, não se encontrou diferenças estatisticamente significante da média de idade entre os sexos no grupo de hemodialisados, no entanto no grupo de transplantados houve essa diferença, com predomínio de homens mais velhos. Esse resultado foi semelhante encontrado num estudo no município de Fortaleza-CE (LIRA; ALBUQUERQUE; LOPES, 2007).

Os resultados do teste Exato de Fisher, para o grupo de hemodialíticos, mostraram que não houve diferença estatisticamente significante na soroprevalência para anti-HCMV entre o grupo que recebeu e aquele que não recebeu hemotransfusão. Yamamoto et al. (1999) e Wu et al. (2010b) também não encontraram associação entre hemotransfusão e infecção pelo HCMV em pacientes hemodilíticos. Nos últimos anos, novas técnicas de seleção e depuração sanguínea, como a técnica de desleucocitação, bem como maior controle dos doadores tem possibilitado o declínio dessas infecções (ALBERTI; VASCONCELLOS; PETROIANU, 2006; BRASIL, 2008). Considerando se o conhecimento sobre o risco da infecção por HCMV, entre pacientes imunodeprimidos, e tendo em vista o maior cuidado que se tem tido com os hemocomponentes, pode justificar o declínio das taxas de soroprevalência para o anti-HCMV (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, 2008).

Os resultados do teste Exato de Fisher, aplicado para o grupo de hemodialisados, mostrou que não houve diferença estatisticamente significante da soropositividade em relação a variável sexo. A literatura refere maior tendência da aquisição do vírus em

mulheres, provavelmente por essas terem maiores chances de contato com crianças infectadas, diferenças anatômicas em órgãos genitais e hábitos de comportamento sexual (VARGA et al., 2008; MATOS; MEYER; LIMA, 2010).

A infecção crônica caracterizada pela presença do anti-HCMV-IgG, foi encontrada na maioria dos pacientes, tanto naqueles em tratamento dialítico como em transplantados renais. Estes resultados são compatíveis com outros estudos que mostraram a presença da infecção ativa na população que apresenta alterações do sistema imune (ONYEAGOCHA et al., 2009; GÖRZER et al., 2010), Os transplantados renais imunodeprimidos têm maior probabilidade de infecção aguda (anti-HCMV-IgM) do que a população imunocompetente, resultado semelhante num estudo em Belém-PA, onde os pacientes pós-transplante renal apresentaram soropositividade para o anti-HCMV-IgM sendo que antes do transplante eram soronegativos (SILVA et al., 2007).

A soroprevalência de anti-HCMV (IgM/IgG) entre os transplantados foi de 100%. Não foi possível avaliar se ocorreu ativação da infecção latente pelo HCMV entre os transplantados, pois não foi possível obter dados de soroprevalência anterior ao transplante.

A soroprevalência de anti-HCMV-IgM foi menos incidente entre os dialisados (4,92%) do que no grupo de transplantados (37,73%), possivelmente por influência da imunossupressão deste último grupo que utiliza o prednisona.

A imunossupressão é um forte fator de risco para a recidiva de infecção por HCMV (PEREIRA, 2006). A triagem para transplante envolve a busca de sinais e sintomas de infecção por HCMV tanto no doador quanto do receptor. Os sintomas mais graves da infecção viral, no pós-operatório, são observados em receptores soronegativos e doadores soropositivos, o que facilita a penetração de outros agentes, como bactérias e fungos (PEREIRA, 2006).

A soroprevalência do anti-HCMV nos dois grupos experimentais não apresentou diferenças estatisticamente significante quanto ao gênero, porém há diferenças estatisticamente significante em relação à média de idade. Este resultado é semelhante aquele obtido por Matos (2009). Resultados indeterminados ou Gray zone para anti-HCMV-IgM (6 hemodialíticos e 3 transplantados), obtidos neste estudo, devem ser repetidos com a utilização de outros métodos de identificação para a confirmação do diagnóstico.

CONCLUSÃO

Foram encontrados 96% de soropositividade para o anti-HCMV em pacientes em diálise e 100% nos transplantados renais, demonstrando a alta morbidade pelo HCMV entre os indivíduos desta população.

Não se encontrou diferenças estatisticamente significante entre a variável média de idade e sexo no grupo de hemodialisados, no entanto no grupo de transplantados houve diferença estatisticamente significante.

Observou-se diferença na média de idade entre os pacientes transplantados em relação ao sexo, mas esta mesma condição não foi observada no grupo de pacientes em diálise.

Não houve correlação entre a hemotransfusão e soroprevalência do anti-HCMV.

RECOMENDAÇÕES

É importante avaliar os doadores de sangue e doadores de órgãos com relação à soroprevalência do anti-HCMV, a fim de se avaliar o risco residual da transmissão do HCMV por meio da transfusão sanguínea para indivíduos soropositivos e negativos e definir estratégias de seleção.

REFERENCIAS

1. ALBERTI, L. R.; VASCONCELLOS, L. S.; PETROIANU, A. Influência da transfusão sanguínea no desenvolvimento de infecção em pacientes com neoplasias malignas do sistema digestório. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 168-172, 2008.
2. ANDRADE, P. D. **Diagnóstico molecular da infecção ativa por citomegalovírus humano (HCMV) em pacientes submetidos a transplante pela reação em cadeia da polimerase (tipo “nested PCR”):** comparação entre leucócitos do sangue periférico e soro. 2009. 145 f. Dissertação (Mestrado)–Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2009.
3. BORDES, J. et al. Cytomegalovirus infection monitored by quantitative real-time PCR in critically ill patients. **Critical Care**, London, v. 412, n.2, 2011. Disponível em: <<http://www.springerlink.com.ez79.periodicos.capes.gov.br/content/c75277765244q841/fulltext.pdf>>. Acesso em: 20 out. 2011.
4. BRANDÃO, M. A. B. **Pesquisa da frequência do citomegalovírus na colestase neonatal intra-hepática, por meio dos seguintes métodos: sorologia, meio dos seguintes métodos:** sorologia, reação em cadeia de polimerase, imunohistoquímica e histologia. 2006. 98 f. Dissertação (Doutorado)–Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2006.
5. BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução 196/96 – Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos.** Brasília, DF, 1996. Disponível em: <http://www.prppg.ufg.br/coep/uploads/files/res_196.php>. Acesso em: 28 mar. 2010.
6. _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Guia para o uso de hemocomponentes.** Brasília, DF, 2008. Disponível em: <<http://www.uel.br/hu/hemocentro/pages/arquivos/guiahemocomponentes.pdf>>. Acesso em: 3 nov. 2011
7. FRAM, D. S. et al. Prevenção de infecções de corrente sanguínea relacionadas a cateter em pacientes em hemodiálise. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 22, p.564-568, 2009.
8. GÖRZER, I. et al. Human cytomegalovirus (HCMV) genotype populations in immunocompetent individuals during primary HCMV infection Europa. **Journal of Clinical Virology**, Amsterdam, v. 48, p. 100-103. Disponível em: <[http://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532\(10\)00101-0/abstract](http://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532(10)00101-0/abstract)>. Acesso em: 21 nov 2011.

9. HACKETT, D. J. et al. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Measurement of Cytomegalovirus Glycoprotein B Antibody in Serum. **Clinical And Vaccine Immunology**, Washington, DC, v. 17, no. 5, p. 836-839, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2863374/pdf/0422-09.pdf>>. Acesso em: 30 nov. 2011.
10. JUNQUEIRA, J.J.M; SANCHO, T.M.; SANTOS, V.A. Citomegalovírus: Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento. **NewsLab**. São Paulo, v. 86, p. 88-104, 2008. Disponível em: <http://www.newslab.com.br/ed_anteriores/86/art01/art01.pdf>. Acesso em: 16 jul. de 2010.
11. KALLAS, S. L. **Diagnóstico da infecção congênita por citomegalovírus pela reação em cadeia da polimerase na unidade de internação neonatal do CAISM**. 2008. 98 f. Tese (Doutorado)– Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2008.
12. LADEHOF, M. L.; BUENO, E. C. Incidência de Hepatites Virais em Blumenau-SC, Brasil. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, Argentina, v. 24, n. 3, p. 436-440, 2005. Disponível em: <http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/3/LAJOP_24_3_4_1_8917S64OZZ.pdf>. Acesso em: 27 nov. 2011.
13. LIRA, L. B. C.; ALBUQUERQUE, J. G.; LOPES, M. V. O. Perfil dos diagnósticos de enfermagem presentes em pacientes transplantados renais. **Revista Enfermagem UERJ**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1. p. 13-19, 2007. Disponível em: <<http://www.facenf.uerj.br/v15n1/v15n1a02.pdf>>. Acesso em: 20 mar. 2012.
14. LUIZ, C. R. **Infecção pelo herpesvírus Humano 6 (HHV-6) após transplante renal: aspectos clínicos e epidemiológicos e utilização de PCR como método diagnóstico**. 2009. 95 f. Tese (Doutorado)– Programa de Pós-Graduação em Infectologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2009.
15. MATOS, S. B. **Soroprevalência e perfil da infecção por citomegalovirus em doadores de sangue e pacientes com disfunção hematológica no estado da Bahia**. 2009. 78 f. Dissertação (Mestrado)–Programa de Pós-Graduação em Imunologia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2009.
16. MATOS, S. B.; MEYER, R.; LIMA, F.W.M. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among healthy blood donors in Bahia State, Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 45-49, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n1/aop09010.pdf>>. Acesso em: 24 nov. 2011.
17. MENDRONE JUNIOR, A. Prevalência da infecção pelo citomegalovírus: a importância de estudos locais. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n.1, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n1/a04v32n1.pdf>>. Acesso em: 1 nov. 2011.

18. MOURA, J. U. et al. Prevalência sorológica de anticorpos anti-cmv em gestantes da região oeste de Santa Maria, RS. **Disciplinarum Scientia**, Série: Ciências da Saúde, Santa Maria, v. 8, n. 1, p. 33-39, 2007. Disponível em: <<http://sites.unifra.br/Portals/36/CSAUDE/2007/sorologica.pdf>>. Acesso em: 06 de nov. 2011.
19. ONYEAGOCHA, C. et al. Latent Cytomegalovirus Infection Exacerbates Experimental Colitis. **The American Journal of Pathology**, Bethesda, v. 175, n. 5, p. 2034-2042, 2009. Disponível em: <<http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/00029440/PIIS0002944010607134.pdf>>. Acesso em: 21 nov. 2011.
20. PAIM, L. et al. Tecnologias e o cuidado de enfermagem a pessoas em tratamento de hemodiálise. **Ciência, Cuidado e Saúde**, Maringá, v. 5, n. 3, p. 335-343, set./dez. 2006. Disponível em: <<http://www.periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/5051/3256>>. Acesso em: 23 mar. 2012.
21. PAULA, T. B. C. et al. Efeitos dos contraceptivos hormonais orais de baixa dosagem estrogênica nas taxas de folato intra-eritrocitário. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 7, p. 475-479, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v25n7/a03v25n7.pdf>>. Acesso em: 27 nov. 2011.
22. PPEREIRA, T. S. **Infecções após transplante de fígado**: características e fatores de risco. 2006. 112 f. Dissertação (Mestrado)-Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2006.
23. RÁCZ, M. L. Herpesvirus. In: TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. São Paulo: Atheneu, 2008. cap. 86, p. 638-641.
24. SILVA, D. F. L. et al. Perfil sorológico e molecular da infecção pelo citomegalovírus em pacientes transplantados de Belém-PA. **Cadernos de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p. 369-378, 2007. Disponível em: <<http://iah.iec.pa.gov.br/iah/fulltext/pc/artigos/2007/cadsaudecolet2007v15n3p369-378.pdf>>. Acesso em: 21 mar. 2012.
25. SILVA, J. F. C. **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**. 2010. 121 f. Tese (Doutorado)-Programa de Pós-graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia da UFMG, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.

26. TESTAL, A. G. et al. Análisis de infección por citomegalovirus y sus consecuencias en el trasplante: revisión de una década. **Medicina Clínica**, Barcelona, v. 137, n. 8, p. 335-339, 2011. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MiamiImageURL&_cid=277687&user=686210&_pii=S0025775311002958&_check=y&_origin=search&_zone=rslt_list_item&_coverDate=2011-09-24&wchp=dGLbVIV-zSkzk&md5=86eaa58081dbb0d14cc15446f8ce9fd9/1-s2.0-S0025775311002958-main.pdf>. Acesso em: 20 out. 2011.
27. UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS. Hemocentro Unicamp. **Manual de orientações de hemoterapia**. Campinas, SP, 2008. Disponível em: <<http://www.hemocentro.unicamp.br/dbarquivos/280cee431516ecbdd3179b65d330b64c.pdf>>. Acesso em: 24 nov. 2011.
28. VARGA, M. et al. HLA-DQ3 is a probable risk factor for CMV infection in high-risk kidney transplant patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, v. 23, p. 2673-2678, 2008. Disponível em: <<http://ndt.oxfordjournals.org/content/23/8/2673.full.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2011.
29. WU, Y. et al. Direct assessment of cytomegalovirus transfusion-transmitted risks after universal leukoreduction. **Transfusion**, Malden, v. 50, no. 4, p. 776-786, 2010b. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1537-2995.2009.02486.x/abstract>>. Acesso em: 24 nov. 2011.
30. YAMAMOTO, A. Y.; FIGUEIREDO, L. T. M.; MUSSI-PINHATA, M. M. Infecção perinatal por citomegalovírus: muito frequente mas pouco diagnosticada. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 75, n. 2, p. 126-130, 1999. Disponível em: <<http://www.jped.com.br/conteudo/99-75-02-126/port.pdf>>. Acesso em: 24 nov. 2011.

ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE MOLÉCULAS HLA E A SOROPREVALÊNCIA DO CITOMEGALOVÍRUS HUMANO EM AMOSTRAS DE PACIENTES EM DIÁLISE E TRANSPLANTADOS RENAI

Patrícia Okubo³, Sueli Donizetti Borelli⁴, João Bedendo⁵,

RESUMO

O citomegalovírus humano (HCMV) na forma latente está presente na maioria dos indivíduos saudáveis tornando-se um risco de morbimortalidade quando estes se tornam imunocomprometidos, entre esses se incluem os pacientes em diálise e transplantados. A presença do HCMV está diretamente relacionada com a imunidade do indivíduo e sua presença pode ser mediada por determinados alelos do Complexo Principal de Histocompatibilidade, onde em humanos é chamada de antígenos de histocompatibilidade humanos (HLA). Assim, este estudo teve como objetivo investigar a associação entre moléculas HLA classe I (*locus* A e -B) e classe II (*locus* DRB1) com a soroprevalência do HCMV entre pacientes em diálise e transplantados renais em dois serviços de referência no município de Maringá, Paraná. A população estudada foi composta por 203 pacientes em diálise e 53 pacientes transplantados renais, no total de 256 indivíduos e a soroprevalência do HCMV foi investigada a partir da pesquisa de anti-HCMV (IgG e IgM). Para ambos os grupos estudados que apresentavam anti-HCMV-IgG, o alelo A*02 foi o mais freqüente, porém sem correlação estatisticamente significativa. Ao correlacionar a soroprevalência do anti-HCMV-IgM com esses genes, foi observado que o alelo B*57, encontrado no grupo de transplantados, mostrou tendência associativa ($p=0,0233$). Dessa forma, este resultado sugere a participação de um alelo HLA classe I na suscetibilidade da aquisição do vírus, onde pode ter importância para a implementação de medidas de prevenção à rejeição do enxerto por meio da escolha da melhor quimioprofilaxia.

Descritores: Diálise, Insuficiência renal crônica, Citomegalovírus, Antígenos HLA

³ Enfermeira. Mestranda do programa de pós-graduação em Enfermagem da Universidade estadual de Maringá (UEM). Endereço: Rua Cantor Raul Seixas, n° 343 – Jardim Ipanema, CEP 87053-240, Maringá, Paraná, Brasil. E-mail: patyp3@hotmail.com

⁴ Farmacêutica bioquímica. Doutora em Imunologia. Docente do Departamento de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Estadual de Maringá.

⁵ Enfermeiro. Doutor em Enfermagem, Docente Adjunto da Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Estadual de Maringá.

INTRODUÇÃO

O citomegalovírus humano (HCMV) é um adenovírus pertencente ao grupo dos herpesvírus também conhecido como Herpesvírus Humano Tipo 5 (HHV-5), sendo um dos principais causadores de morbidade e mortalidade em pessoas imunocomprometidas (ANDRADE, 2009; TESTAL et al., 2011). O único reservatório para transmissão do HCMV é o próprio homem e ocorre por meio do contato direto (ANDRADE, 2009), principalmente por contato sexual, transplante de órgãos e transfusão sanguínea (CALDEIRA, 2006).

A infecção por HCMV está presente na população em geral, com prevalência entre 40% a 100%, sendo que em países em desenvolvimento chega a ser superior a 80% (CALDEIRA, 2006; MATOS, 2009; MENDRONE JUNIOR, 2010). O diagnóstico laboratorial possibilita a detecção de anticorpos anti-HCMV-específicos, tanto IgM como IgG (MOURA et al., 2007; MATOS, 2009).

As imunoglobulinas são definidas como moléculas de glicoproteínas que são produzidas por plasmócitos (linfócitos B ativados) na resposta contra um imunógeno, funcionando como anticorpos (ANVISA, 2004). Dentre as imunoglobulinas mais utilizadas, encontram-se a IgG e a IgM. O IgG é o anticorpo principal nas respostas imunes secundárias (fase crônica tardia). A IgM é encontrada principalmente no meio intravascular, sendo uma classe de anticorpos produzida nas fases agudas iniciais das doenças que desencadeiam resposta humoral (MOURA et al., 2007; MATOS, 2009). É encontrada também na superfície dos linfócitos B de forma monomérica, realizando a função de receptor do antígeno (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA, 2011).

Vários fatores contribuem para o aparecimento de doenças, tanto as infecciosas que podem ser de origem hospitalar (LEISER; TOGNIM; BEDENDO, 2007) quanto às de outras etiologias, tendo forte relação com o sistema imune do indivíduo que é mediado pelo Complexo Principal de Histocompatibilidade (CPH ou MHC, do inglês, *Major Histocompatibility Complex*), descrito inicialmente por Dausset em 1958. Este sistema é composto por um grupo de glicoproteínas polimórficas encontradas em todos os vertebrados (FREIRE, 2009). Nos humanos, é definido como sistema HLA (Antígenos Leucocitários Humanos - *Human Leukocyte Antigens*), devido à descoberta de diferenças entre leucócitos de indivíduos (FREIRE, 2009; MAGALHÃES, 2009).

Os primeiros estudos visando estabelecer a relação de associação dos antígenos HLA e as doenças iniciaram-se no fim da década de 60 com maior ênfase após a década de 70 (DONADI, 2000). No ano de 1973, relatou-se importante associação da espondilite anquilosante com o antígeno HLA-B27 (BÉRTOLO, 1996). A partir daí os antígenos HLA têm sido estudados em inúmeras patologias distintas, incluindo as auto imunes, as infecciosas, as neoplásicas e as idiopáticas (DONADI, 2000).

A organização dos genes que codificam os aloantígenos HLA são localizados e interligados entre si no braço curto do cromossomo 6, subdivididos em 3 regiões: classe I, II e III. Os genes da região de classe I constituem a porção mais telomérica do loco HLA e codificam os antígenos HLA-A, B, C e estão presentes em praticamente todas as células nucleadas do organismo (MAGALHÃES, 2009). Os genes da região de classe II são os mais centroméricos e codificam os antígenos HLA-DR, DQ e DP e são distribuídas com mais restrição no organismo, localizando-se nas superfícies de células que estão diretamente relacionadas à resposta imune, tais como macrófagos, monócitos, células dendríticas, células de Langerhans, linfócitos B e linfócitos T ativados (MAGALHÃES, 2009; PINA, 2009). A região classe III não codifica moléculas de histocompatibilidade, e sim outras moléculas, como os fatores de necrose tumoral, proteínas C4, C2 e o fator B do sistema complemento, a proteína do choque térmico e as enzimas 21-hidroxilase (ALVES et al., 2006c).

A susceptibilidade a algumas doenças pode estar associada a alguns alelos e a proteção relacionada a outros (ALVES et al., 2006b). A literatura tem se referido a relação de alelos HLA com a infecção por HCMV (DU et al., 2007; HU et al., 2011; VARGA, 2010) sendo esse vírus altamente nocivo para os pacientes imudeprimidos, possibilitando a infecção aguda, causando sintomas graves e possível rejeição do órgão transplantado. O estabelecimento de correlação entre o sistema HLA e a soroprevalência do HCMV não implica necessariamente no desenvolvimento da doença citomegálica, pois há outros fatores presentes, entretanto poderá ser um instrumental importante na proposição de terapias de prevenção.

A infecção por HCMV tem papel importante no pós transplante devido a sua alta prevalência, pela gama variada de síndromes clínicas associadas e pela capacidade imunomoduladora do vírus (NORONHA et al., 2006), possibilitando a rejeição do enxerto, pois há limitações das atuais terapias antivirais (GIEST et al., 2010). Considerando a miscigenação populacional brasileira, novos alelos associados a

doenças deverão ser descritos e outros já existentes necessitam ser confirmados (ALVES et al., 2006b).

Considerando o exposto este estudo teve como objetivo correlacionar a tipagem HLA e a soroprevalência do HCMV entre pacientes em diálise e transplantados renais.

MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo de estudo e população alvo: o presente estudo tem caráter transversal, cujos dados foram coletados de pacientes hemodialíticos e transplantados renais atendidos no setor de Diálise do Hospital Santa Casa de Misericórdia e da Clínica do Rim do Hospital Santa Rita, ambos situados no município de Maringá, Paraná, Brasil.

Os serviços de Diálise referidos possuíam aproximadamente 290 pacientes. Foram incluídos 256 pacientes nesta pesquisa sendo 203 em hemodiálise e 53 transplantados. Foram excluídos do estudo aproximadamente 30 indivíduos devido à recusa em participar da pesquisa, os que possuíam impossibilidade de compreensão e comunicação e que estavam desacompanhados, instabilidade hemodinâmica ou qualquer outra complicação que não possibilitasse a coleta de dados e de material biológico e idade inferior a 18 anos.

A detecção da soroprevalência do HCMV foi realizada no laboratório de Imunologia da Universidade Estadual de Maringá (UEM) a partir de sangue periférico obtidos dos pacientes em estudo. Para a detecção e caracterização de anticorpos anti-HCMV, foi utilizado o método imunoenzimático de micropartículas (*microparticle enzyme immunoassay* - MEIA) quantitativo (Abbott Diagnostics AxSYM® SYSTEM CMV IgG e IgM para o HCMV).

Essa tecnologia tem princípio similar ao do ELISA, utilizando como fase sólida, micropartículas sensibilizadas com antígenos ou com anticorpos (PAULA et al., 2003; LADEHOF; BUENO, 2005). O número de sítios de ligações de um teste por micropartículas é de 4.000 a 10.000 vezes superior ao do ELISA, o que eleva a sensibilidade e a especificidade do método e reduz o tempo de incubação (RAMOS, 2010). Na etapa final da reação no AxSYM®, a enzima ativa é ligada a um anticorpo (conjugado) sob ação de um substrato, produzindo um produto final fluorescente. A interpretação dos resultados obtidos seguiu os critérios determinados pelo fabricante do equipamento (LADEHOF; BUENO, 2005).

Para realizar a tipagem HLA, é realizada inicialmente a extração de DNA humano a partir de amostras de sangue periférico, coletadas por meio de punção venosa com tubos a vácuo e anticoagulante EDTA e centrifugadas para obter a camada leucocitária. O DNA genômico foi extraído desta camada pelo reagente EZ-DNA, seguindo as instruções do fabricante (Biological Industries, Kibbutz Beit, Haemek).

Polimorfismo genético das moléculas HLA: para a tipificação HLA classe I (HLA-A e -B) e classe II (HLA-DRB1) foi utilizado o kit LABType® SSO One Lambda aliado à tecnologia Luminex. Esse método se utiliza da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) empregando-se primers biotinilados. O material amplificado é submetido a um processo de desnaturação e posterior hibridização com sondas genéticas ligadas a microesferas (beads) que fazem parte do sistema multianalítico Luminex. Cada bead é marcada com uma determinada fluorescência e possui uma sonda de oligonucleotídeo correspondente a um alelo HLA, ou a um grupo de alelos HLA. Após a etapa de hibridização as sondas que hibridizaram com o DNA são marcadas com uma solução SAPE (estreptavidina conjugada com ficoeritrina). O citômetro de fluxo LABScan® 100 é capaz de reconhecer a fluorescência da bead e da SAPE ligada à sonda. Os dados gerados pelo aparelho foram analisados no software HLA Fusion para a determinação da tipagem HLA.

Todos os pacientes deste estudo foram tipados com relação às moléculas HLA classe I (A, B) e classe II (DRB1). Os pacientes foram identificados como reagentes e não reagentes para o anti-HCMV, divididos em anti-HCMV-IgG e anti-HCMV-IgM.

O p-valor, para a análise de correlação, foi obtido através do Teste Exato de Fisher, e este, quando significativo (p-valor <0,05), foi calculado o p-valor ajustado, obtido pela correção de Bonferroni para comparações múltiplas.

Este estudo foi desenvolvido respeitando-se os aspectos éticos emanados da Resolução 196 de 10 de outubro de 1996 pelo Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde que disciplina as pesquisas com Seres Humanos (BRASIL, 2006). Este estudo foi aprovado pelo do Comitê de Ética em Pesquisa (COPEP) da UEM, com o parecer CAAE 0334-10.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As moléculas HLA são determinantes no processo de rejeição ou não de um enxerto estando também associada ao surgimento de algumas doenças, possibilitando a busca de marcadores específicos de suscetibilidade ou de resistência (CAILLAT-ZUCMAN, 2008). A literatura é escassa no que se refere aos estudos nacionais que tratam da associação entre a soroprevalência do HCMV com as moléculas HLA, encontrando-se mais dados de outros países.

Dos 203 pacientes que realizam hemodiálise, 129 (63,55%) eram do sexo masculino e 74 (36,45%) do sexo feminino, com média de idade de 52,6 e 51,78 anos, respectivamente. Desses, 195 (96%) eram positivos para anti-HCMV-IgG e 8 (4%) apresentavam também o anti-HCMV-IgM. Em outros estudos foi também encontrado uma maior proporção de indivíduos portadores de anti-HCMV-IgG, o que sugere a possibilidade da reativação ou reinfecção futura (MATOS; MEYER; LIMA, 2010; AMARAL et al., 2008), principalmente em pacientes em diálise após a introdução do enxerto (TESTAL et al., 2011). Nos pacientes imunocompetentes, a infecção é controlada por células T citotóxicas específicas para HCMV, e procede, geralmente, de forma assintomática, sendo assim, encontrando-se maior parte dos indivíduos com anti-HCMV-IgG (PERES, 2009).

No grupo de pacientes dialíticos soropositivos para anti-HCMV (tabela 01) analisando a frequência dos alelos classe I, *locus* A e B, e classe II, *locus* DRB1, constatou-se que os alelos encontrados nos grupos foram semelhantes. Entre os hemodialíticos, o alelo mais frequente foi A*02 para anti-HCMV-IgG (presença alélica de 91) e para o anti-HCMV-IgM, foi encontrado os alelos B*35, B*44, DRB1*04, DRB1*11 (presença alélica de 4). Realizando o Teste Exato de Fisher nesse grupo, e considerando o anti-HCMV (IgG e IgM separadamente), não foi encontrando associação entre os alelos encontrados e o soroprevalência do HCMV, nem mesmo o alelo A*02 (VARGA et al., 2010).

Considerando o grupo de 53 pacientes transplantados, 32 (60,38%) são do sexo masculino e 21 (39,62%) do sexo feminino, com média de idade de 46,28 e 40,1 anos, respectivamente. Desses, todos foram positivos para anti-HCMV-IgG e desses, 20 (38%) também apresentavam anti-HCMV-IgM.

Ao se analisar no grupo de transplantados renais a frequência dos alelos classe I, *locus* A e B, e classe II, *locus* DRB1, a maior frequência alélica (tabela 2) foi igual nos dois grupos de imunoglobulinas, sendo o alelo A*02 o mais frequente (presença alélica 31 para o anti-HCMV-IgG e 12 para o anti-HCMV-IgM). Realizando o Teste Exato de Fisher, encontrou-se p valor=0,0233 para o alelo B*57 para o anti-HCMV-IgM, sugerindo associação do alelo com a soroprevalência do HCMV.

Em estudo realizado no Japão (WADA et al., 1997) sobre a correlação da soroprevalência do HCMV e o sistema HLA, demonstrou que indivíduos infectados expressavam o gene DR*09 (Classe II), os quais podem apresentar respostas de anticorpos neutralizantes. O aumento da incidência da soroprevalência do HCMV associado ao gene DRB1*09 (Classe II) foi também observado em pós transplante de medula óssea em estudo na China (DU et al., 2007)

Outras pesquisas têm demonstrado que determinados alelos se correlacionam com maior suscetibilidade a soroprevalência do HCMV, como, por exemplo, o gene DQ*3 (classe II) (VARGA et al., 2008), o gene DRw6 (ROENHORST et al., 1985) e o gene DR (FUJINAMI et al., 1988).

Recentemente, encontrou-se forte associação entre o alelo HLA *locus* A e a infecção por HCMV, causando a rejeição de enxerto em pacientes transplantados. Em nosso estudo a maior frequência alélica em todos os grupos foi do *locus* A, no entanto não houve associação entre o alelo e a ocorrência do HCMV. Estudos mais recentes têm reafirmado a importância de se conhecer a relação de associação desses genes com a infecção pelo vírus HCMV com a finalidade de se adotar a profilaxia, evitando, assim, as complicações da rejeição do enxerto como também conhecer os mecanismos de resistência aos antivirais (HU et al., 2011).

Não se encontrou na literatura estudo que demonstrasse alguma associação entre o alelo B*57 e a soroprevalência do HCMV, sendo esse trabalho o primeiro com o achado desse alelo que esteja correlacionado com a ocorrência do vírus. Um estudo com um número maior de indivíduos é necessário para reforçar os resultados.

CONCLUSÃO

Esse é um dos poucos estudos correlacionando a soroprevalência do HCMV com o HLA, entre pacientes dialíticos e transplantados renais principalmente no Brasil. Os resultados obtidos poderão auxiliar na identificação de indivíduos susceptíveis a aquisição do vírus entre os candidatos a transplantes. A correlação positiva entre a presença do alelo B*57 e a ocorrência de anti-HCMV-IgM, sugere associação entre tipagem HLA e a soroprevalência do vírus entre pacientes transplantados, onde pode ser importante para a implementação de medidas de prevenção à rejeição do enxerto por meio da escolha da melhor quimioprofilaxia.

REFERENCIAS

1. ALVES, C. et al. Distribuição e frequência de alelos e haplotipos HLA em brasileiros com Diabetes Melito tipo I. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 50, n.3, p. 436-444, 2006b. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v50n3/30640.pdf>>. Acesso em: 21 set. 2011.
2. ALVES, C. et al. Antígenos de histocompatibilidade humanos e dermatologia: da pesquisa para a prática clínica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 1, p. 65-73, 2006c.
3. AMARAL, R. P. et al. Serological profile of potential solid organ donors in Santa Catarina, Brazil. **Transplantation Proceedings**, Orlando, v. 40, no. 3, p. 655-657, 2008. Disponível em: <[http://www.transplantation-proceedings.org/article/S0041-1345\(08\)00206-6/abstract](http://www.transplantation-proceedings.org/article/S0041-1345(08)00206-6/abstract)>. Acesso em: 24 nov. 2011.
4. ANDRADE, P. D. **Diagnóstico molecular da infecção ativa por citomegalovírus humano (HCMV) em pacientes submetidos a transplante pela reação em cadeia da polimerase (tipo “nested PCR”): comparação entre leucócitos do sangue periférico e soro.** 2009. 145 f. Dissertação (Mestrado)–Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2009.
5. ANVISA. **Consulta Pública nº 36, de 20 de maio de 2004, 2004.** Disponível em: <[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP\[7489-5-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP[7489-5-0].PDF)>. Acesso em: 15 nov. 2011.
6. BÉRTOLO, M. B. **Genotipagem na artrite reumatóide. Alelos HLA-Classe II: HLA-DRB1*0101 e *0102 associados à suscetibilidade e HLA-DRB1*0401 e *0404 associados à agressividade.** 1996. 107 f. Tese (Doutorado)–Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 1996.
7. BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução 196/96 – Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos.** Brasília, DF, 1996. Disponível em: <http://www.prppg.ufg.br/coep/uploads/files/res_196.php>. Acesso em: 28 mar. 2010.
8. CAILLAT-ZUCMAN, S. Molecular mechanisms of HLA association with autoimmune diseases. **Tissue Antigens**, San Francisco, v. 74, n. 1, p. 1-8, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-0039.2008.01167.x/pdf>>. Acesso em: 24 de nov. 2011.
9. CALDEIRA, M. H. R. **Infecção ativa por citomegalovírus em idosos com critérios de fragilidade.** 2009. 95 f. Dissertação (Mestrado)–Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2009.

10. DONADI, E. A. Como entender a nomenclatura e os mecanismos de associação entre os antígenos e os alelos de histocompatibilidade com as doenças. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 33, p. 7-18, 2000. Disponível em:
<http://www.fmrp.usp.br/revista/2000/vol33n1/1_associacao_hla_doencas.pdf>. Acesso em: 20 out. 2011.
11. DU, J. et al. HLA-DRB1*09 Is Associated with Increased Incidence of Cytomegalovirus Infection and Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, v. 13, p. 1417-1421, 2007. Disponível em:
<<http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/10838791/PIIS108387910700451X.pdf>>. Acesso em: 21 set. 2011.
12. FREIRE, A. L. **Alelos HLA-DR em pacientes com poliarterite nodosa e poliangiíte microscópica**. 2009. 105 f. Tese (Doutorado)–Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2009.
13. FUJINAMI, R. S. et al. Sequence Homology and Immunologic Cross-Reactivity of Human Cytomegalovirus with HLA-DR Chain: a Means for Graft Rejection and Immunosuppression. **Journal of Virology**, Washington, DC, v. 62, no. 1, p. 100-105, jan. 1988. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC250506/pdf/jvirol00080-0120.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2011.
14. GIEST, S. et al. Cytomegalovirus-specific CD8+T cells targeting different HLA/peptide combinations correlate with protection but at different threshold frequencies. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 148, no. 2, p.311-322, Jan. 2010. Disponível em:
<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.13652141.2009.07969.x/pdf>>. Acesso em: 29 de set. 2011.
15. HU, J. et al. Association of human cytomegalovirus viremia with human leukocyte antigens in liver transplantation recipients. **Acta Biochim Biophys Sin.**, Shanghai, v. 43, n. 7, p. 576-581, 2011. Disponível em:
<<http://abbs.oxfordjournals.org/content/43/7/576.full.pdf+html>>. Acesso em: 03 nov. 2011.
16. LADEHOF, M. L.; BUENO, E. C. Incidência de Hepatites Virais em Blumenau-SC, Brasil. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, Argentina, v. 24, n. 3, p. 436-440, 2005. Disponível em:
<http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/3/LAJOP_24_3_4_1_8917S64OZZ.pdf>. Acesso em: 27 nov. 2011.
17. LEISER, J. J.; TOGNIM, M. C. B.; BEDENDO, J. Infecções hospitalares em um centro de terapia intensiva de um Hospital de Ensino no Norte do Paraná. **Ciência, Cuidado e Saúde**, Maringá, v. 6, n. 2, p. 181-186, 2007. Disponível em:
<<http://www.periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/4149/2730>>. Acesso em: 16 dez. 2011.

18. MAGALHÃES, R. F. **Polimorfismos dos genes HLA e regiões promotoras do TNF- α -238 e -308 como fatores de susceptibilidade à psoríase e gravidade da doença**. 2009. 244 f. Tese (Doutorado)–Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2009.
19. MATOS, S. B. **Soroprevalência e perfil da infecção por citomegalovirus em doadores de sangue e pacientes com disfunção hematológica no estado da Bahia**. 2009. 78 f. Dissertação (Mestrado)–Programa de Pós-Graduação em Imunologia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2009.
20. MATOS, S. B.; MEYER, R.; LIMA, F.W.M. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among healthy blood donors in Bahia State, Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 45-49, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n1/aop09010.pdf>>. Acesso em: 24 nov. 2011.
21. MENDRONE JUNIOR, A. Prevalência da infecção pelo citomegalovírus: a importância de estudos locais. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n.1, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n1/a04v32n1.pdf>>. Acesso em: 1 nov. 2011.
22. MOURA, J. U. et al. Prevalência sorológica de anticorpos anti-cmv em gestantes da região oeste de Santa Maria, RS. **Disciplinarum Scientia**, Série: Ciências da Saúde, Santa Maria, v. 8, n. 1, p. 33-39, 2007. Disponível em:<<http://sites.unifra.br/Portals/36/CSAUDE/2007/sorologica.pdf>>. Acesso em: 06 de nov. 2011.
23. NORONHA et al. Transplante renal: complicações não cirúrgicas. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. **Projeto Diretrizes**, São Paulo, jun 2006. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/4_volume/36-Transprennao-cirurgic.pdf>. Acesso em: 30 de ago. 2011.
24. PAULA, T. B. C. et al. Efeitos dos contraceptivos hormonais orais de baixa dosagem estrogênica nas taxas de folato intra-eritrocitário. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 7, p. 475-479, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v25n7/a03v25n7.pdf>>. Acesso em: 27 nov. 2011.
25. PERES, R. M. B. **Deteção e monitorização da infecção ativa pelo citomegalovírus humano (HCMV) pelas técnicas de antigenemia, nested-pcr e real-time pcr em pacientes submetidos a transplante alogênico de células tronco hematopoéticas**. 2009. 132 f. Dissertação (Mestrado)–Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2009.
26. PINA, F. P. **Artrite reumatóide em afro-brasileiros: “o papel do HLA”**. 2009. 55 f. Dissertação (Mestrado)–Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2009.

27. RAMOS, M.M. **Resultado reagente próximo ao limiar de reatividade:** uma dificuldade no diagnóstico laboratorial da hepatite C. 2010. 38 f. Dissertação (Mestrado)-Programa de Pós-Graduação Pesquisa e Desenvolvimento - Biotecnologia Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2009.
28. ROENHORST, H. W. et al. The TH. HLA-DRw6 as a risk factor for active cytomegalovirus but not for herpes simplex virus infection after renal allograft transplantation. **British Medical Journal**, London, v. 291, no. 7, p. 619-622, 1985. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1417489/pdf/bmjcred00464-0009.pdf>>. Acesso em: 29 de set. 2011.
29. TESTAL, A. G. et al. Análisis de infección por citomegalovirus y sus consecuencias en el trasplante renrevisión de uma década. **Medicina Clínica**, Barcelona, v. 137, n. 8, p. 335–339, 2011. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MiamiImageURL&_cid=277687&_user=686210&_pii=S0025775311002958&_check=y&_origin=search&_zone=rslt_list_item&_coverDate=2011-09-24&wchp=dGLbVIV-zSkzk&md5=86eaa58081dbb0d14cc15446f8ce9fd9/1-s2.0-S0025775311002958-main.pdf>. Acesso em: 20 out. 2011.
30. UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA. **IV – IMUNOGLOBULINAS.** Disponível em: <http://www.medicina.ufba.br/imuno/roteiros_imuno/imunoglobulinas_01_2.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2011.
31. VARGA, M. Cytomegalovirus infection after kidney transplantation, susceptibility to CMV-infection in association with HLA-genotype –Doctoral dissertation summary. **Interventional Medicine & Applied Science**, Hungria, v. 2, no. 3, p. 139–146, 2008. Disponível em: <<http://www.akademaii.com/content/g7h6x27m48v5r48k/fulltext.pdf>>. Acesso em: 3 out. 2011.
32. VARGA, M. et al. HLA-DQ3 is a probable risk factor for CMV infection in high-risk kidney transplant patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, v. 23, p. 2673-2678, 2008. Disponível em: <<http://ndt.oxfordjournals.org/content/23/8/2673.full.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2011.
33. WADA, K. et al. Immune response to neutralizing epitope on human cytomegalovirus glycoprotein B in Japanese: correlation of serologic response with HLA-type. **Microbiology and Immunology**, Berlin, v. 41, no. 10, p. 841-845, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9403513#>>. Acesso em: 29 de set. 2011.

Tabela 1: Frequência alélica (HLA-A, HLA-B e HLA-DRB1) no grupo de pacientes renais em tratamento dialítico, com a presença do anti-HCMV-IgG ou anti-HCMV-IgM. Maringá, Paraná.

| HEMODIALITICOS | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|----|----|---------|---------------|----|----|---------|---------------|----|----|---------|---------------|----|----|---------|
| Anti-HCMV-IgG | | | | Anti-HCMV-IgM | | | | Anti-HCMV-IgG | | | | Anti-HCMV-IgM | | | |
| ALELO | Fa | | P-valor | ALELO | Fa | | P-valor | ALELO | Fa | | P-valor | ALELO | Fa | | P-valor |
| HLA-A | R | NR | | HLA-A | R | NR | | HLA-B | R | NR | | HLA-B | R | NR | |
| 01 | 38 | 1 | 1,0000 | 01 | 1 | 38 | 0,7073 | 05 | 1 | 0 | 1,0000 | 05 | 0 | 1 | 1,0000 |
| 02 | 91 | 5 | 0,5471 | 02 | 3 | 92 | 0,4281 | 07 | 28 | 0 | 0,6154 | 07 | 1 | 27 | 1,0000 |
| 03 | 40 | 1 | 1,0000 | 03 | 3 | 37 | 0,4423 | 08 | 17 | 1 | 0,5227 | 08 | 1 | 17 | 1,0000 |
| 11 | 29 | 3 | 0,1231 | 11 | 1 | 29 | 1,0000 | 13 | 5 | 1 | 0,2155 | 13 | 0 | 5 | 1,0000 |
| 23 | 18 | 0 | 1,0000 | 23 | 3 | 16 | 0,0643 | 14 | 8 | 0 | 1,0000 | 14 | 0 | 8 | 1,0000 |
| 24 | 41 | 3 | 0,2053 | 24 | 0 | 39 | 0,2418 | 15 | 17 | 2 | 0,1684 | 15 | 1 | 17 | 1,0000 |
| 25 | 6 | 0 | 1,0000 | 25 | 0 | 6 | 1,0000 | 16 | 2 | 0 | 1,0000 | 16 | 0 | 2 | 1,0000 |
| 26 | 19 | 1 | 0,5613 | 26 | 1 | 19 | 1,0000 | 18 | 24 | 1 | 1,0000 | 18 | 1 | 23 | 1,0000 |
| 29 | 17 | 0 | 1,0000 | 29 | 2 | 15 | 0,2110 | 22 | 1 | 0 | 1,0000 | 22 | 0 | 1 | 1,0000 |
| 30 | 21 | 0 | 1,0000 | 30 | 1 | 18 | 1,0000 | 27 | 12 | 0 | 1,0000 | 27 | 0 | 11 | 1,0000 |
| 31 | 18 | 0 | 1,0000 | 31 | 3 | 15 | 0,0560 | 31 | 1 | 0 | 1,0000 | 31 | 0 | 1 | 1,0000 |
| 32 | 11 | 1 | 0,3869 | 32 | 0 | 12 | 1,0000 | 35 | 42 | 2 | 0,6880 | 35 | 4 | 40 | 0,2609 |
| 33 | 15 | 0 | 1,0000 | 33 | 1 | 14 | 0,5489 | 37 | 3 | 0 | 1,0000 | 37 | 0 | 3 | 1,0000 |
| 34 | 3 | 1 | 0,1491 | 34 | 0 | 4 | 1,0000 | 38 | 10 | 0 | 1,0000 | 38 | 0 | 10 | 1,0000 |
| 36 | 2 | 0 | 1,0000 | 36 | 1 | 1 | 0,0991 | 39 | 12 | 0 | 1,0000 | 39 | 0 | 12 | 1,0000 |
| 66 | 1 | 0 | 1,0000 | 66 | 0 | 1 | 1,0000 | 40 | 9 | 2 | 0,0651 | 40 | 1 | 9 | 0,4097 |
| 68 | 15 | 0 | 1,0000 | 68 | 0 | 15 | 1,0000 | 41 | 7 | 0 | 1,0000 | 41 | 0 | 7 | 1,0000 |
| 69 | 1 | 0 | 1,0000 | 69 | 0 | 1 | 1,0000 | 42 | 9 | 0 | 1,0000 | 42 | 1 | 7 | 0,3434 |
| 74 | 4 | 0 | 1,0000 | 74 | 0 | 2 | 1,0000 | 44 | 34 | 2 | 0,6434 | 44 | 4 | 32 | 0,0984 |
| HLA-DRB1 | | | | HLA-DRB1 | | | | HLA-B | | | | HLA-B | | | |
| 01 | 32 | 1 | 1,0000 | 01 | 1 | 32 | 1,0000 | 45 | 10 | 0 | 1,0000 | 45 | 0 | 8 | 1,0000 |
| 03 | 25 | 0 | 0,6125 | 03 | 1 | 23 | 1,0000 | 48 | 2 | 0 | 1,0000 | 48 | 0 | 2 | 1,0000 |
| 04 | 52 | 3 | 0,4645 | 04 | 4 | 49 | 0,3269 | 49 | 8 | 0 | 1,0000 | 49 | 0 | 8 | 1,0000 |
| 07 | 40 | 2 | 0,6760 | 07 | 0 | 39 | 0,2418 | 50 | 10 | 0 | 1,0000 | 50 | 2 | 8 | 0,0863 |
| 08 | 28 | 0 | 0,6154 | 08 | 1 | 26 | 1,0000 | 51 | 47 | 2 | 1,0000 | 51 | 1 | 46 | 0,4902 |
| 09 | 7 | 0 | 1,0000 | 09 | 1 | 6 | 0,3076 | 52 | 12 | 0 | 1,0000 | 52 | 1 | 10 | 0,4405 |
| 10 | 10 | 0 | 1,0000 | 10 | 1 | 8 | 0,3774 | 53 | 8 | 0 | 1,0000 | 53 | 1 | 6 | 0,3076 |
| 11 | 55 | 4 | 0,2674 | 11 | 4 | 54 | 0,5143 | 54 | 1 | 0 | 1,0000 | 54 | 0 | 1 | 1,0000 |
| 12 | 2 | 0 | 1,0000 | 12 | 0 | 2 | 1,0000 | 55 | 3 | 0 | 1,0000 | 55 | 0 | 3 | 1,0000 |
| 13 | 46 | 2 | 1,0000 | 13 | 1 | 46 | 0,4902 | 57 | 10 | 0 | 1,0000 | 57 | 0 | 10 | 1,0000 |
| 14 | 18 | 2 | 0,1829 | 14 | 1 | 19 | 1,0000 | 58 | 7 | 0 | 1,0000 | 58 | 0 | 7 | 1,0000 |
| 15 | 38 | 0 | 0,3819 | 15 | 2 | 35 | 1,0000 | 60 | 2 | 0 | 1,0000 | 60 | 0 | 2 | 1,0000 |
| 16 | 14 | 1 | 0,4588 | 16 | 2 | 13 | 0,1730 | 61 | 6 | 0 | 1,0000 | 61 | 0 | 6 | 1,0000 |
| 17 | 15 | 1 | 0,4809 | 17 | 1 | 15 | 0,5727 | 62 | 6 | 2 | 0,0655 | 62 | 0 | 8 | 1,0000 |
| 18 | 7 | 0 | 1,0000 | 18 | 0 | 6 | 1,0000 | 63 | 1 | 0 | 1,0000 | 63 | 0 | 1 | 1,0000 |
| 51 | 1 | 0 | 1,0000 | 51 | 0 | 1 | 1,0000 | 64 | 1 | 0 | 1,0000 | 64 | 0 | 1 | 1,0000 |
| | | | | | | | | 65 | 6 | 1 | 0,2469 | 65 | 0 | 7 | 1,0000 |
| | | | | | | | | 67 | 2 | 0 | 1,0000 | 67 | 0 | 2 | 1,0000 |
| | | | | | | | | 71 | 2 | 0 | 1,0000 | 71 | 1 | 1 | 0,0991 |
| | | | | | | | | 72 | 2 | 0 | 1,0000 | 72 | 0 | 2 | 1,0000 |
| | | | | | | | | 75 | 1 | 0 | 1,0000 | 75 | 0 | 1 | 1,0000 |
| | | | | | | | | 81 | 1 | 0 | 1,0000 | 81 | 0 | 1 | 1,0000 |

R=Reagente; NR=Não reagente; Fa = Frequência alélica; P-valor = calculado pelo Teste Exato de Fisher, onde valor significativo de $p < 0,05$.

Tabela 2: Frequência alélica (HLA-A, HLA-B e HLA-DRB1) no grupo de pacientes transplantados renais, com a presença do anti-HCMV-IgG ou anti-HCMV-IgM. Maringá, Paraná.

| TRANSPLANTADOS RENAIIS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|----|----|----|---------------|----------|----|----|---------------|---------|-------|----|---------------|----|---------|-------|----|----|----|---------|---------|
| Anti-HCMV-IgG | | | | Anti-HCMV-IgM | | | | Anti-HCMV-IgG | | | | Anti-HCMV-IgM | | | | Pc | | | | |
| ALELO | R | Fa | NR | P-valor | ALELO | R | Fa | NR | P-valor | ALELO | R | Fa | NR | P-valor | ALELO | | R | Fa | NR | P-valor |
| HLA-A | R | Fa | NR | P-valor | HLA-A | R | Fa | NR | P-valor | HLA-B | R | Fa | NR | P-valor | HLA-B | R | Fa | NR | P-valor | |
| 01 | 12 | 0 | | 1,0000 | 01 | 5 | 7 | | 1,0000 | 07 | 6 | 0 | | 1,0000 | 07 | 2 | 4 | | 1,0000 | - |
| 02 | 31 | 0 | | 1,0000 | 02 | 12 | 15 | | 0,6484 | 08 | 7 | 0 | | 1,0000 | 08 | 2 | 5 | | 0,6990 | - |
| 03 | 9 | 0 | | 1,0000 | 03 | 2 | 6 | | 0,4705 | 12 | 1 | 0 | | 1,0000 | 12 | 1 | 0 | | 0,4000 | - |
| 11 | 4 | 0 | | 1,0000 | 11 | 1 | 3 | | 0,6479 | 13 | 3 | 0 | | 1,0000 | 13 | 1 | 2 | | 1,0000 | - |
| 23 | 3 | 0 | | 1,0000 | 23 | 2 | 1 | | 0,5622 | 14 | 4 | 0 | | 1,0000 | 14 | 1 | 3 | | 0,6479 | - |
| 24 | 13 | 0 | | 1,0000 | 24 | 5 | 8 | | 1,0000 | 15 | 9 | 0 | | 1,0000 | 15 | 2 | 7 | | 0,3089 | - |
| 26 | 3 | 0 | | 1,0000 | 26 | 1 | 2 | | 1,0000 | 18 | 4 | 0 | | 1,0000 | 18 | 2 | 1 | | 0,5622 | - |
| 29 | 7 | 0 | | 1,0000 | 29 | 4 | 3 | | 0,4329 | 27 | 1 | 0 | | 1,0000 | 27 | 0 | 1 | | 1,0000 | - |
| 30 | 7 | 0 | | 1,0000 | 30 | 3 | 3 | | 0,6809 | 35 | 12 | 0 | | 1,0000 | 35 | 5 | 7 | | 1,0000 | - |
| 31 | 3 | 0 | | 1,0000 | 31 | 1 | 2 | | 1,0000 | 37 | 4 | 0 | | 1,0000 | 37 | 1 | 3 | | 0,6479 | - |
| 32 | 2 | 0 | | 1,0000 | 32 | 0 | 2 | | 0,5122 | 38 | 1 | 0 | | 1,0000 | 38 | 1 | 0 | | 0,4000 | - |
| 33 | 5 | 0 | | 1,0000 | 33 | 1 | 4 | | 0,6455 | 39 | 3 | 0 | | 1,0000 | 39 | 1 | 1 | | 1,0000 | - |
| 36 | 1 | 0 | | 1,0000 | 36 | 0 | 1 | | 1,0000 | 40 | 4 | 0 | | 1,0000 | 40 | 0 | 4 | | 0,1477 | - |
| 66 | 1 | 0 | | 1,0000 | 66 | 1 | 0 | | 0,4000 | 41 | 2 | 0 | | 1,0000 | 41 | 0 | 1 | | 1,0000 | - |
| 68 | 5 | 0 | | 1,0000 | 68 | 2 | 3 | | 1,0000 | 42 | 1 | 0 | | 1,0000 | 42 | 1 | 0 | | 0,4000 | - |
| HLA-DRB1 | | | | | HLA-DRB1 | | | | | 44 | 9 | 0 | | 1,0000 | 44 | 3 | 5 | | 1,0000 | - |
| 01 | 4 | 0 | | 1,0000 | 01 | 2 | 2 | | 1,0000 | 45 | 2 | 0 | | 1,0000 | 45 | 0 | 2 | | 0,5152 | - |
| 03 | 12 | 0 | | 1,0000 | 03 | 5 | 5 | | 0,5153 | 47 | 1 | 0 | | 1,0000 | 47 | 0 | 1 | | 1,0000 | - |
| 04 | 14 | 0 | | 1,0000 | 04 | 7 | 7 | | 0,5576 | 49 | 4 | 0 | | 1,0000 | 49 | 1 | 2 | | 1,0000 | - |
| 07 | 11 | 0 | | 1,0000 | 07 | 6 | 5 | | 0,3397 | 51 | 8 | 0 | | 1,0000 | 51 | 6 | 2 | | 0,0567 | - |
| 08 | 4 | 0 | | 1,0000 | 08 | 2 | 1 | | 0,5622 | 52 | 5 | 0 | | 1,0000 | 52 | 1 | 4 | | 0,6455 | - |
| 09 | 4 | 0 | | 1,0000 | 09 | 0 | 4 | | 0,1477 | 53 | 1 | 0 | | 1,0000 | 55 | 0 | 1 | | 1,0000 | - |
| 10 | 1 | 0 | | 1,0000 | 10 | 0 | 1 | | 1,0000 | 55 | 1 | 0 | | 1,0000 | 57 | 4 | 0 | | 0,0233 | 0,6757 |
| 11 | 19 | 0 | | 1,0000 | 11 | 5 | 12 | | 0,4199 | 57 | 4 | 0 | | 1,0000 | 58 | 2 | 1 | | 0,5622 | - |
| 12 | 3 | 0 | | 1,0000 | 12 | 1 | 2 | | 1,0000 | 58 | 3 | 0 | | 1,0000 | 60 | 1 | 0 | | 0,4000 | - |
| 13 | 8 | 0 | | 1,0000 | 13 | 2 | 6 | | 0,4705 | 60 | 1 | 0 | | 1,0000 | 62 | 1 | 1 | | 1,0000 | - |
| 14 | 5 | 0 | | 1,0000 | 14 | 3 | 2 | | 0,3864 | 62 | 2 | 0 | | 1,0000 | 65 | 0 | 1 | | 1,0000 | - |
| 15 | 10 | 0 | | 1,0000 | 15 | 4 | 5 | | 1,0000 | 65 | 1 | 0 | | 1,0000 | 70 | 0 | 1 | | 1,0000 | - |
| 16 | 6 | 0 | | 1,0000 | 16 | 3 | 3 | | 0,6809 | 70 | 1 | 0 | | 1,0000 | 72 | 1 | 0 | | 0,4000 | - |
| 17 | 3 | 0 | | 1,0000 | 17 | 0 | 3 | | 0,2727 | 72 | 1 | 0 | | 1,0000 | | | | | | |
| 18 | 1 | 0 | | 1,0000 | 18 | 0 | 1 | | 1,0000 | | | | | | | | | | | |
| 52 | 1 | 0 | | 1,0000 | 52 | 0 | 1 | | 1,0000 | | | | | | | | | | | |

R=Reagente; NR=Não reagente; Fa = Frequência alélica; P-valor = calculado pelo Teste Exato de Fisher, onde valor significativo de $p < 0,05$.

Pc-valor = valor de p corrigido para correção de Bonferroni.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo mostrou resultados relevantes quanto à infecção pelo HCMV.

Houve um índice elevado da soroprevalência, principalmente a infecção crônica (anti-HCMV-IgG), sendo ativados em caso de imunossupressão, nesse caso em pacientes transplantados, identificados pela presença do anti-HCMV-IgM.

Não houve correlação da hemotransfusão com o vírus, um dado importante em nosso meio, já que esse é um dos transmissores da doença, o que significa uma possível melhora dos hemocomponentes ou até mesmo pouca correlação da infecção por esse meio.

O sexo feminino é grande alvo da infecção, no entanto nesse estudo não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao sexo em ambos os grupos e nem com a idade para o grupo de hemodialisados, mas a proporção de homens portadores de IRC foi maior nesse estudo.

Era esperada a proporção de a infecção aguda ser maior em transplantados devido ao uso contínuo de imunossupressores. Houve grande índice de infecção crônica, já que esse vírus é presente na maioria da população adulta.

O estudo do polimorfismo genético das moléculas HLA sugere a participação de um alelo HLA classe I na suscetibilidade da soroprevalência do HCMV, dado relevante já que a literatura faz pouca referência sobre presença do HCMV e sua relação com o sistema imunitário do indivíduo.

A identificação dos fatores de risco para a soroprevalência de HCMV proporciona informações para possíveis estratégias de prevenção da infecção aguda, importante no grupo de hemodialíticos, que têm sua tipagem genética HLA feita por serem candidatos ao transplante renal. Isso auxilia na detecção de possíveis alelos associados à susceptibilidade da infecção por HCMV. Em grupos de transplantados essa monitorização também é importante, já que há grandes chances de rejeição do enxerto caso ocorra essa infecção viral agutzada. As possíveis medidas preventivas são: realizar a soroprevalência em doadores e uso de antivirais como profilaxia ou tratamento precoce em pacientes com a soroprevalência de genes específicos, entretanto são necessários novos estudos em outras populações a fim de confirmar ou não os achados desse estudo como também verificar a eficácia dessa profilaxia.

Por fim, o enfermeiro deve ter conhecimento e plenitude do problema, a fim de atentar-se aos possíveis sinais e sintomas da infecção ativa no paciente renal crônico e no transplantado, independente do seu local de trabalho, seja em serviço especializado, seja em outros como Pronto Socorro, UTIs, onde são possíveis locais do paciente portador de IRC

pode estar sendo pertinente o cuidado desses indivíduos imunocomprometidos e passar esses conhecimentos ou reforçá-los a outros profissionais.

REFERENCIAS

1. ALBERTI, L. R.; VASCONCELLOS, L. S.; PETROIANU, A. Influência da transfusão sanguínea no desenvolvimento de infecção em pacientes com neoplasias malignas do sistema digestório. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 168-172, 2008.
2. ALVES, C. et al. Antígenos de histocompatibilidade humanos e dermatologia: da pesquisa para a prática clínica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 1, p. 65-73, 2006c.
3. ALVES, C. et al. Associação do sistema de histocompatibilidade humano com doenças gastrintestinais. **Acta Gastroenterologica Latinoamericana**, Argentina, v. 36, n. 2, p. 86-93, 2006a. Disponível em: <http://www.actagastro.org/actas/2006/n2/2006_02_86-93_06.pdf>. Acesso em: 21 set. 2011.
4. ALVES, C. et al. Distribuição e frequência de alelos e haplotipos HLA em brasileiros com Diabetes Melito tipo I. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 50, n.3, p. 436-444, 2006b. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v50n3/30640.pdf>>. Acesso em: 21 set. 2011.
5. AMARAL, R. P. et al. Serological profile of potential solid organ donors in Santa Catarina, Brazil. **Transplantation Proceedings**, Orlando, v. 40, no. 3, p. 655-657, 2008. Disponível em: <[http://www.transplantation-proceedings.org/article/S0041-1345\(08\)00206-6/abstract](http://www.transplantation-proceedings.org/article/S0041-1345(08)00206-6/abstract)>. Acesso em: 24 nov. 2011.
6. ANDRADE, P. D. **Diagnóstico molecular da infecção ativa por citomegalovírus humano (HCMV) em pacientes submetidos a transplante pela reação em cadeia da polimerase (tipo “nested PCR”): comparação entre leucócitos do sangue periférico e soro.** 2009. 145 f. Dissertação (Mestrado)–Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2009.
7. ANVISA. **Consulta Pública nº 36, de 20 de maio de 2004, 2004.** Disponível em: <[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP\[7489-5-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP[7489-5-0].PDF)>. Acesso em: 15 nov. 2011.
8. BARRETTI, P.; DELGADO, A. G. 7. Transfusão. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 29, n. 4, p. 21-23, out./nov. dez. 2007. Disponível em: <http://www.jbn.org.br/detalhe_suplemento.asp?id=1144>. Acesso em: 13 nov. 2011.
9. BÉRTOLO, M. B. **Genotipagem na artrite reumatóide. Alelos HLA-Classe II: HLA-DRB1*0101 e *0102 associados à suscetibilidade e HLA-DRB1*0401 e *0404 associados à agressividade.** 1996. 107 f. Tese (Doutorado)–Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 1996.

10. BICALHO, M. G. et al. Haplótipos HLA mais frequentes em doadores voluntários de medula óssea de Curitiba, Paraná. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 24, n.4, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842002000400010> . Acesso em: 25 nov. 2011.
11. BONON, S. H. A. **Diagnóstico e monitorização da infecção ativa por citomegalovírus em transplantados alogênicos de células progenitoras hematopoéticas**. 2004. 182 f. Dissertação (Doutorado)–Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2006.
12. BORDES, J. et al. Cytomegalovirus infection monitored by quantitative real-time PCR in critically ill patients. **Critical Care**, London, v. 412, n.2, 2011. Disponível em:<<http://www.springerlink.com.ez79.periodicos.capes.gov.br/content/c75277765244q841/fulltext.pdf>>. Acesso em: 20 out. 2011.
13. BORTOLOTTI, L.A. Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. **Revista Brasileira de Hipertensão**, São Paulo, v. 15, n.3, p. 152-155, 2008. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/15-3/09-hipertensao.pdf>>. Acesso em: 13 nov. 2011.
14. BRANDÃO, M. A. B. **Pesquisa da frequência do citomegalovírus na colestase neonatal intra-hepática, por meio dos seguintes métodos: sorologia, meio dos seguintes métodos: sorologia, reação em cadeia de polimerase, imunohistoquímica e histologia**. 2006. 98 f. Dissertação (Doutorado)–Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2006.
15. BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução 196/96 – Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos**. Brasília, DF, 1996. Disponível em: <http://www.prppg.ufg.br/coep/uploads/files/res_196.php>. Acesso em: 28 mar. 2010.
16. _____. Ministério da saúde. DST-AIDS. **Infecção pelo Citomegalovirus (CMV)**. Disponível em: <www.aids.gov.br>. Acesso em: 11 de maio 2010.
17. _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Guia para o uso de hemocomponentes**. Brasília, DF, 2008. Disponível em: <<http://www.uel.br/hu/hemocentro/pages/arquivos/guiahemocomponentes.pdf>>. Acesso em: 3 nov. 2011
18. BRITT, W. J. Infecções associadas ao citomegalovírus humano. In: GOLDMAN, L., AUSIELLO, D. **Cecil: tratado de medicina interna**. 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005, p. 2328-2331.
19. CAILLAT-ZUCMAN, S. Molecular mechanisms of HLA association with autoimmune diseases. **Tissue Antigens**, San Francisco, v. 74, n. 1, p. 1-8, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-0039.2008.01167.x/pdf>>. Acesso em: 24 de nov. 2011.

20. CALDEIRA, M. H. R. **Infecção ativa por citomegalovírus em idosos com critérios de fragilidade**. 2009. 95 f. Dissertação (Mestrado)–Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2009.
21. CARRARO, E.; GRANATO, C. F. H. Genotipagem do citomegalovírus humano para pesquisa de resistência primária aos antivirais em transplantados renais. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 40, n.1, p. 11-14, fev, 2004. Disponível em: <www.scielo.com.br>. Acesso em: 9 de mar. 2010.
22. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 50, n. RR-5, Apr. 2001. Disponível em: <<http://www.cdc.gov>>. Acesso em: 7 jul. 2010.
23. CORDEIRO, J. A. B. L. Qualidade de vida e tratamento hemodialítico: avaliação do portador de insuficiência renal crônica. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, Goiânia, v. 11, n. 4, p. 785-793, 2009. Disponível em:<<http://www.fen.ufg.br/revista/v11/n4/v11n4a03.htm>>. Acesso em: 13 nov. 2011.
24. COSTA, C. R. C. **Deteção da carga viral dos herpesvirus hhhv-5 (citomegalovirus) e hhhv-6 pela reação em cadeia da polimerase em tempo real e transcrição reversa acoplada a nested-pcr em pacientes receptores de transplante de células tronco hematopoiéticas**. 2009. 153 f Tese (Doutorado)–Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2009.
25. CROUGH, T.; KHANNA, R. Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, DC, v. 22, n. 1, p. 76–98, Jan. 2009.
26. DECKERS, M. et al. High genotypic diversity and a novel variant of human cytomegalovirus revealed by combined UL33/UL55 genotyping with broad-range PCR. **Virology Journal**, London, v.6, n.210, 2009. Disponível em: <<http://www.virologyj.com/content/6/1/210>>. Acesso em: 29 mar. 2010.
27. DIEAMANT, D. C. **Diagnóstico e genotipagem de citomegalovírus humano (HCMV) em receptores pediátricos de transplante de rim ou células tronco hematopoética**. 2006. 122 f. Dissertação (Mestrado)–Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2006.
28. DONADI, E. A. Como entender a nomenclatura e os mecanismos de associação entre os antígenos e os alelos de histocompatibilidade com as doenças. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 33, p. 7-18, 2000. Disponível em: <http://www.fmrp.usp.br/revista/2000/vol33n1/1_associacao_hla_doencas.pdf>. Acesso em: 20 out. 2011.

29. DU, J. et al. HLA-DRB1*09 Is Associated with Increased Incidence of Cytomegalovirus Infection and Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, v. 13, p. 1417-1421, 2007. Disponível em: <<http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/10838791/PIIS108387910700451X.pdf>>. Acesso em: 21 set. 2011.
30. FAN, J. et al. Monitoring of human cytomegalovirus glycoprotein B genotypes using real-time quantitative PCR in immunocompromised Chinese patients. **Journal of Virological Methods**, London, v. 160, p. 74–77, 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016609340900202X>>. Acesso em: 2 nov 2011.
31. FERRAZ, F. H. R. P. et al. Epidemiologia da doença renal crônica terminal no distrito federal: experiência do Hospital Regional da Asa Norte. **Brasília Médica**, Brasília, DF, v. 47, n. 4, p.434-443, 2010. Disponível em: <http://www.ambr.com.br/rb/arquivos/artigo08_epidemiologia.pdf>. Acesso em: 13 nov. 2011.
32. FRAM, D. S. et al. Prevenção de infecções de corrente sanguínea relacionadas a cateter em pacientes em hemodiálise. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 22, p.564-568, 2009.
33. FREIRE, A. L. **Alelos HLA-DR em pacientes com poliarterite nodosa e poliangiíte microscópica**. 2009. 105 f. Tese (Doutorado)–Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2009.
34. FUJINAMI, R. S. et al. Sequence Homology and Immunologic Cross-Reactivity of Human Cytomegalovirus with HLA-DR Chain: a Means for Graft Rejection and Immunosuppression. **Journal of Virology**, Washington, DC, v. 62, no. 1, p. 100-105, jan. 1988. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC250506/pdf/jvirol00080-0120.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2011.
35. GIEST, S. et al. Cytomegalovirus-specific CD8+T cells targeting different HLA/peptide combinations correlate with protection but at different threshold frequencies. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 148, no. 2, p.311-322, Jan. 2010. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.13652141.2009.07969.x/pdf>>. Acesso em: 29 de set. 2011.
36. GÖRZER, I. et al. Human cytomegalovirus (HCMV) genotype populations in immunocompetent individuals during primary HCMV infection Europa. **Journal of Clinical Virology**, Amsterdam, v. 48, p. 100-103. Disponível em: <[http://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532\(10\)00101-0/abstract](http://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532(10)00101-0/abstract)>. Acesso em: 21 nov 2011.

37. HACKETT, D. J. et al. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Measurement of Cytomegalovirus Glycoprotein B Antibody in Serum. **Clinical And Vaccine Immunology**, Washington, DC, v. 17, no. 5, p. 836-839, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2863374/pdf/0422-09.pdf>>. Acesso em: 30 nov. 2011.
38. HIGA, K. et al. Qualidade de vida de pacientes portadores de insuficiência renal crônica em tratamento de hemodiálise. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v.21, n. especial, p. 203-206, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ape/v21nspe/a12v21ns.pdf>>. Acesso em: 13 nov. 2011.
39. HU, J. et al. Association of human cytomegalovirus viremia with human leukocyte antigens in liver transplantation recipients. **Acta Biochim Biophys Sin.**, Shanghai, v. 43, n. 7, p. 576-581, 2011. Disponível em: <<http://abbs.oxfordjournals.org/content/43/7/576.full.pdf+html>>. Acesso em: 03 nov. 2011.
40. ISHIBASHI, K. Lack of antibodies against the antigen domain 2 epitope of cytomegalovirus (CMV) glycoprotein B is associated with CMV disease after renal transplantation in recipients having the same glycoprotein H serotypes as their donors. **Transplant Infectious Disease**, Copenhagen, v. 13, no. 3, p. 318-323, June 2011.
41. JUNQUEIRA, J.J.M; SANCHO, T.M.; SANTOS, V.A. Citomegalovírus: Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento. **NewsLab**. São Paulo, v. 86, p. 88-104, 2008. Disponível em: <http://www.newslab.com.br/ed_anteriores/86/art01/art01.pdf>. Acesso em: 16 jul. de 2010.
42. KALLAS, S. L. **Diagnóstico da infecção congênita por citomegalovírus pela reação em cadeia da polimerase na unidade de internação neonatal do CAISM**. 2008. 98 f. Tese (Doutorado)– Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2008.
43. KUSUMOTO, L. et al. Adultos e idosos em hemodiálise: avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 21, n. especial, p. 152-159, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ape/v21nspe/a03v21ns.pdf>>. Acesso em: 13 nov. 2011. São Paulo, v.21, n. especial, p. 152-159, 2008. Acesso em: 13 nov. 2011.
44. LADEHOF, M. L.; BUENO, E. C. Incidência de Hepatites Virais em Blumenau-SC, Brasil. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, Argentina, v. 24, n. 3, p. 436-440, 2005. Disponível em: <http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/3/LAJOP_24_3_4_1_8917S64OZZ.pdf>. Acesso em: 27 nov. 2011.
45. LEISER, J. J.; TOGNIM, M. C. B.; BEDENDO, J. Infecções hospitalares em um centro de terapia intensiva de um Hospital de Ensino no Norte do Paraná. **Ciência, Cuidado e Saúde**, Maringá, v. 6, n. 2, p. 181-186, 2007. Disponível em: <<http://www.periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/4149/2730>>. Acesso em: 16 dez. 2011.

46. LIRA, L. B. C.; ALBUQUERQUE, J. G.; LOPES, M. V. O. Perfil dos diagnósticos de enfermagem presentes em pacientes transplantados renais. **Revista Enfermagem UERJ**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1. p. 13-19, 2007. Disponível em: <<http://www.facenf.uerj.br/v15n1/v15n1a02.pdf>>. Acesso em: 20 mar. 2012.
47. LÜBECK, P. R.; DOERR, H. W.; RABENAU, H. F. Epidemiology of Human Cytomegalovirus (HCMV) in an urban region of Germany: what has changed?. **Medical Microbiology and Immunology**, Berlin, v. 199, p. 53-60, 2009. Disponível em: <<http://www.springerlink.com.ez79.periodicos.capes.gov.br/content/q1057q627v254j14/fulltext.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2011.
48. LUIZ, C. R. **Infecção pelo herpesvírus Humano 6 (HHV-6) após transplante renal: aspectos clínicos e epidemiológicos e utilização de PCR como método diagnóstico**. 2009. 95 f. Tese (Doutorado)– Programa de Pós-Graduação em Infectologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2009.
49. MAGALHÃES, R. F. **Polimorfismos dos genes HLA e regiões promotoras do TNF- α - 238 e -308 como fatores de susceptibilidade à psoríase e gravidade da doença**. 2009. 244 f. Tese (Doutorado)–Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2009.
50. MANFRINATO, J. A. **Co-infecção entre citomegalovírus (HCMV) e herpes vírus tipo 6 (hhv6) em receptores de transplante renal**. 2005. 113 f. Dissertação (Mestrado)– Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2005.
51. MANUEL, O. et al. Impact of Genetic Polymorphisms in Cytomegalovirus Glycoprotein B on Outcomes in Solid-Organ Transplant Recipients with Cytomegalovirus Disease. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 49, p. 1160–1166, 2009. Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/content/49/8/1160.full.pdf+html>>. Acesso em: 6 de nov. 2011.
52. MATOS, S. B. **Soroprevalencia e perfil da infecção por citomegalovirus em doadores de sangue e pacientes com disfunção hematológica no estado da Bahia**. 2009. 78 f. Dissertação (Mestrado)–Programa de Pós-Graduação em Imunologia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2009.
53. MATOS, S. B.; MEYER, R.; LIMA, F.W.M. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among healthy blood donors in Bahia State, Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 45-49, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n1/aop09010.pdf>>. Acesso em: 24 nov. 2011.
54. MENDRONE JUNIOR, A. Prevalência da infecção pelo citomegalovírus: a importância de estudos locais. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n.1, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n1/a04v32n1.pdf>>. Acesso em: 1 nov. 2011.

55. MIURA, C. S. **Prevalência de infecção congênita por citomegalovirus em recém nascidos da Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal do Hospital de clínicas de Porto Alegre**. 2005. 79 p. Dissertação (Mestrado)–Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.
56. MODANEZ, F. Hemodiálise: indicações e características de operação. In: CONGRESSO DA ALANEPE; CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE NEFROLOGIA PEDIÁTRICA, 9., 2011, São Paulo. **Anais...** São Paulo: [s.n.], Disponível em: <http://www.alanepe2011.com.br/cd/palestras/Flavia_Modanez.pdf>. Acesso em: 13 nov. 2011.
57. MORAIS, B. S. et al. Associação entre uso de hemocomponentes e mortalidade em cinco anos após transplante hepático. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 61, n. 3, p. 286-292, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rba/v61n3/v61n3a03.pdf>>. Acesso em: 13 nov. 2011.
58. MOURA, J. U. et al. Prevalência sorológica de anticorpos anti-cmv em gestantes da região oeste de Santa Maria, RS. **Disciplinarum Scientia**, Série: Ciências da Saúde, Santa Maria, v. 8, n. 1, p. 33-39, 2007. Disponível em:<<http://sites.unifra.br/Portals/36/CSAUDE/2007/sorologica.pdf>>. Acesso em: 06 de nov. 2011.
59. NORBERTO, C. M. S. **Infecção ativa por Citomegalovírus (HCMV) em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)**. 2008. 117 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2008.
60. NORONHA et al. Transplante renal: complicações não cirúrgicas. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. **Projeto Diretrizes**, São Paulo, jun 2006. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/4_volume/36-Transprenaocirurgic.pdf>. Acesso em: 30 de ago. 2011.
61. OKUDA, O. S. **Detecção do Herpes simples vírus, Citomegalovírus, Epstein Barr vírus e bactérias periodontopatogenicas em bolsas periodontais de pacientes com periodontite crônica e gengivite**. 2009. 79 f. Dissertação (Mestrado)–Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual de São Paulo, São Paulo, 2009.
62. ONYEAGOCHA, C. et al. Latent Cytomegalovirus Infection Exacerbates Experimental Colitis. **The American Journal of Pathology**, Bethesda, v. 175, n. 5, p. 2034-2042, 2009. Disponível em: <<http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/00029440/PIIS0002944010607134.pdf>>. Acesso em: 21 nov. 2011.
63. PAIM, L. et al. Tecnologias e o cuidado de enfermagem a pessoas em tratamento de hemodiálise. **Ciência, Cuidado e Saúde**, Maringá, v. 5, n. 3, p. 335-343, set./dez. 2006. Disponível em: <<http://www.periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/5051/3256>>. Acesso em: 23 mar. 2012.

64. PAULA, T. B. C. et al. Efeitos dos contraceptivos hormonais orais de baixa dosagem estrogênica nas taxas de folato intra-eritrocitário. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 7, p. 475-479, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v25n7/a03v25n7.pdf>>. Acesso em: 27 nov. 2011.
65. PEREIRA, T. S. **Infecções após transplante de fígado: características e fatores de risco**. 2006. 112 f. Dissertação (Mestrado)-Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2006.
66. PERES, R. M. B. **Deteção e monitorização da infecção ativa pelo citomegalovírus humano (HCMV) pelas técnicas de antígenemia, nested-pcr e real-time pcr em pacientes submetidos a transplante alogênico de células tronco hematopóéticas**. 2009. 132 f. Dissertação (Mestrado)-Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2009.
67. PINA, F. P. **Artrite reumatóide em afro-brasileiros: “o papel do HLA”**. 2009. 55 f. Dissertação (Mestrado)-Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2009.
68. RÁCZ, M. L. Herpesvirus. In: TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. São Paulo: Atheneu, 2008. cap. 86, p. 638-641.
69. RAMOS, M.M. **Resultado reagente próximo ao limiar de reatividade: uma dificuldade no diagnóstico laboratorial da hepatite C**. 2010. 38 f. Dissertação (Mestrado)-Programa de Pós-Graduação Pesquisa e Desenvolvimento - Biotecnologia Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2009.
70. RIBEIRO, R. C. H. M. et al. Caracterização e etiologia da insuficiência renal crônica em unidade de nefrologia do interior do Estado de São Paulo. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 21, n. especial, p. 152-159, 2008. Disponível em: < São Paulo, v.21, n. especial, p. 152-159, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ape/v21nspe/a13v21ns.pdf>>. Acesso em: 13 nov. 2011.
71. ROENHORST, H. W. et al. The TH. HLA-DRw6 as a risk factor for active cytomegalovirus but not for herpes simplex virus infection after renal allograft transplantation. **British Medical Journal**, London, v. 291, no. 7, p. 619-622, 1985. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1417489/pdf/bmjcred00464-0009.pdf>>. Acesso em: 29 de set. 2011.
72. SILVA, D. F. L. et al. Perfil sorológico e molecular da infecção pelo citomegalovírus em pacientes transplantados de Belém-PA. **Cadernos de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p. 369-378, 2007. Disponível em: <<http://iah.iec.pa.gov.br/iah/fulltext/pc/artigos/2007/cadsaudecolet2007v15n3p369-378.pdf>>. Acesso em: 21 mar. 2012.

73. SILVA, J. F. C. **Variações genéticas da glicoproteína B do citomegalovírus humano e associação com o nível de citocinas em pacientes submetidos ao transplante alogênico de células tronco hematopoéticas**. 2010. 121 f. Tese (Doutorado)-Programa de Pós-graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia da UFMG, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.
74. SOUSA, S. R. et al. Incidência e fatores de risco para complicações infecciosas no primeiro ano após o transplante renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 77-84, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbn/v32n1/v32n1a13.pdf>>. Acesso em: 1 nov. 2011.
75. SOWMYA, P. et al. Comparative efficacy of PCR-based restriction fragment length polymorphism (RFLP) & multiplex PCR for glycoprotein B (gB) genotyping of human cytomegalovirus. **Indian Journal of Medical Research**, New Delhi, v. 126, p. 122-127, Aug. 2007.
76. TAVARES, C. A. **Detecção do citomegalovírus e poliomavírus na cistite hemorrágica em transplantados alogênicos de células progenitoras hematopoéticas**. 2006. 153 f. Dissertação (Mestrado)– Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2006.
77. TESTAL, A. G. et al. Análisis de infección por citomegalovirus y sus consecuencias en el trasplante renrevisión de uma década. **Medicina Clínica**, Barcelona, v. 137, n. 8, p. 335–339, 2011. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MiamiImageURL&_cid=277687&_user=686210&_pii=S0025775311002958&_check=y&_origin=search&_zone=rslt_list_item&_coverDate=2011-09-24&wchp=dGLbVIV-zSkzk&md5=86eaa58081dbb0d14cc15446f8ce9fd9/1-s2.0-S0025775311002958-main.pdf>. Acesso em: 20 out. 2011.
78. UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA. **IV – IMUNOGLOBULINAS**. Disponível em: <http://www.medicina.ufba.br/imuno/roteiros_imuno/imunoglobulinas_01_2.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2011.
79. UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS. Hemocentro Unicamp. **Manual de orientações de hemoterapia**. Campinas, SP, 2008. Disponível em: <<http://www.hemocentro.unicamp.br/dbarquivos/280cee431516ecbdd3179b65d330b64c.pdf>>. Acesso em: 24 nov. 2011.
80. VARGA, M. Cytomegalovirus infection after kidney transplantation, susceptibility to CMV-infection in association with HLA-genotype –Doctoral dissertation summary. **Interventional Medicine & Applied Science**, Hungria, v. 2, no. 3, p. 139–146, 2008. Disponível em: <<http://www.akademiai.com/content/g7h6x27m48v5r48k/fulltext.pdf>>. Acesso em: 3 out. 2011.

81. VARGA, M. et al. HLA-DQ3 is a probable risk factor for CMV infection in high-risk kidney transplant patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, v. 23, p. 2673-2678, 2008. Disponível em: <<http://ndt.oxfordjournals.org/content/23/8/2673.full.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2011.
82. WADA, K. et al. Immune response to neutralizing epitope on human cytomegalovirus glycoprotein B in Japanese: correlation of serologic response with HLA-type. **Microbiology and Immunology**, Berlin, v. 41, no. 10, p. 841-845, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9403513#>>. Acesso em: 29 de set. 2011.
83. WU, X. et al. Cytomegalovirus Glycoprotein B Genotype in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients from China. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Berlin, v. 16, p. 647-652, 2010a. Disponível em: <<http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1083-8791/PIIS1083879109005850.pdf>>. Acesso em: 2 nov. 2011.
84. WU, Y. et al. Direct assessment of cytomegalovirus transfusion-transmitted risks after universal leukoreduction. **Transfusion**, Malden, v. 50, no. 4, p. 776-786, 2010b. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1537-2995.2009.02486.x/abstract>>. Acesso em: 24 nov. 2011.
85. YAMAMOTO, A. Y.; FIGUEIREDO, L. T. M.; MUSSI-PINHATA, M. M. Infecção perinatal por citomegalovírus: muito frequente mas pouco diagnosticada. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 75, n. 2, p. 126-130, 1999. Disponível em: <<http://www.jped.com.br/conteudo/99-75-02-126/port.pdf>>. Acesso em: 24 nov. 2011.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Gostaríamos de convidá-lo a participar da pesquisa intitulada “**Identificação e genotipagem do citomegalovírus em pacientes hemodialíticos**”, que faz parte do curso Mestrado em Enfermagem e é orientada pelo professor Dr. João Bedendo da Universidade Estadual de Maringá. O objetivo da pesquisa é verificar a presença de infecção por Citomegalovírus em pacientes portadores de insuficiência renal crônica no município de Maringá, Paraná. Para isto a sua participação é muito importante, e ela se daria da seguinte forma: será coletada uma amostra do seu sangue em local próprio de armazenamento, identificado e analisado. Informamos que poderão ocorrer desconfortos durante a coleta, pois se trata de um procedimento invasivo e caso ocorra, serão tomados providências para contornar eventuais problemas (como conter sangramento por meio de compressão, cuidados caso ocorra hipotensão entre outros). Gostaríamos de esclarecer que sua participação é totalmente voluntária, podendo você: recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Informamos ainda que as informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa, e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade, sendo que o material coletado será desprezado em local específico logo após a realização da identificação ou não do vírus. Os benefícios esperados são identificar a prevalência da infecção em renais crônicos, seu impacto clínico e identificar a presença de diferentes genes, cujo resultado poderá ser repassado, se necessário, ao médico responsável pelo seu tratamento a fim de auxiliá-lo. Caso você tenha mais dúvidas ou necessite maiores esclarecimentos, pode nos contatar nos endereços abaixo ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da UEM, cujo endereço consta deste documento.

Eu, _____ declaro que fui devidamente esclarecido e concordo em participar VOLUNTARIAMENTE da pesquisa coordenada pelo Professor Dr. João Bedendo

_____ Data: ____/____/_____
Assinatura ou impressão datiloscópica

Eu, _____ declaro que forneci todas as informações referentes ao projeto de pesquisa supra-nominado.

_____ Data: ____/____/_____
Assinatura do pesquisador

Qualquer dúvida com relação à pesquisa poderá ser esclarecida com o pesquisador, conforme o endereço abaixo:

Patricia Okubo. Rua Fernão Dias, n1030, apto21. Fone:(44)9920-4307. E-mail: patyp3@hotmail.com

João Bedendo. Av. Colombo, s/n- Universidade Estadual de Maringá/UEM. Fone:(44)3261-4509. E-mail: jbedendo@uem.br

Qualquer dúvida com relação aos aspectos éticos da pesquisa poderá ser esclarecida com o Comitê Permanente de Ética em Pesquisa (COPEP) envolvendo Seres Humanos da UEM, no endereço abaixo:

COPEP/UEM - Universidade Estadual de Maringá.
Av. Colombo, 5790. Campus Sede da UEM. Bloco da Biblioteca Central (BCE) da UEM.
CEP 87020-900. Maringá-Pr. Tel: (44) 3261-4444. E-mail: copep@uem.br

APÊNDICE 2**Questionário Sócio-Demográfico e de Saúde**

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: () Fem () Masc

Procedência: _____

Situação conjugal: () solteiro(a) () casado(a) () união estável () viúvo(a)

() separado(a)

Reside com quem? _____

Escolaridade:

() nunca estudou

() ensino médio incompleto

() alfabetizado

() ensino médio completo

() ensino fundamental incompleto

() superior incompleto

() ensino fundamental completo

() superior completo

Renda mensal: () menos de 1 salário () 1 – 3 salários () mais de 3 salários

Ocupação: _____

Diagnóstico Principal da Doença Renal e há quanto tempo foi detectada:

Histórico de Transfusão Sanguínea: () sim () não

Se sim, quanto(s) e quando? _____

Quanto tempo já está realizando a Hemodiálise? _____

Quanto tempo e onde já foi submetido ao Transplante Renal? _____

ANEXO

ANEXO 1
Autorização do COPEP



Universidade Estadual de Maringá

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Comitê Permanente de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos

Registrado na CONEP em 10/02/1998

CAAE Nº.0334.0.093.000-10

PARECER Nº. 534/2010

| | |
|---|--|
| Pesquisador (a) Responsável: João Bedendo | |
| Centro/Departamento: CCS/Departamento de Enfermagem | |
| Título do projeto: Citomegalovirus entre pacientes dialíticos e transplantados renais. | |
| <p>Considerações:</p> <p>Trata-se de um estudo descritivo de prevalência que tem por objetivo geral identificar a presença de citomegalovirus humano (HCMV) em pacientes portadores de Insuficiência Renal Crônica (IRC) em tratamento dialítico e também em transplantados renais. Para tanto, aproximadamente 150 pacientes hemodialíticos, ou transplantados renais, são ou foram atendidos pelo Setor de Hemodilálise do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Maringá responderão a um questionário estruturado e serão submetidos à coleta de 5mL de sangue no momento da hemodilálise, a fim de proceder a pesquisa do HCMV e também para caracterização da genotipagem do mesmo, caso presente, pela técnica Nested-PCR.</p> <p>A documentação apresentada inclui cronograma de execução com início de coleta das amostras de sangue dos sujeitos em Novembro de 2010 e término do projeto em Março de 2012; desembolso financeiro de R\$ 2.550,60, a serem custeados pela Fundação Araucária; autorização do médico responsável pelo Serviço de Nefrologia da Santa Casa de Misericórdia de Maringá para a coleta de material biológico de seus pacientes; e TCLE de acordo com a Res. 196/96 CNS.</p> <p>Deste modo, somos de parecer pela APROVAÇÃO deste projeto nos termos em que se apresenta.</p> | |
| Situação: APROVADO | |
| CONEP: (X) para registro () para análise e parecer Data: 10/9/2010. | |
| O pesquisador deverá apresentar Relatório Final para este Comitê em: Maio de 2012. | |
| <p>O protocolo foi apreciado de acordo com a Resolução nº. 196/96 e complementares do CNS/MS, na 202ª reunião do COPEP em 10/9/2010.</p> | PROFª. DRª. Ieda Harumi Higarashi Presidente do COPEP |

Em suas comunicações com esse Comitê cite o número de registro do seu CAAE.
 Bloco 10 sala 01 – Avenida Colombo, 5790 – CEP: 87020-900 – Maringá - PR
 Fone-Fax: (44) 3261-4444 – e-mail: copep@uem.br