



Seroprevalência do Citomegalovírus Humano em amostras de pacientes dialíticos e transplantados renais

Seroprevalence for Human Cytomegalovirus in samples from dialysis and kidney transplanted patients

Seroprevalencia del Citomegalovirus Humano en muestras de pacientes en diálisis y trasplantados renales

Patrícia Okubo¹, Waldir Veríssimo da Silva Júnior¹, Edna Maria Vissoci Reiche², Miria Ramos¹, Sueli Donizete Borelli¹, João Bedendo¹

Objetivou-se investigar a soroprevalência do Citomegalovírus Humano em dialíticos e transplantados renais e a associação com a hemotransusão e o sexo. Trata-se de estudo transversal, realizado nos anos de 2011 e 2012, no município de Maringá, PR, Brasil. A população estudada foi composta por 203 pacientes dialíticos e 53 transplantados renais e a identificação viral foi realizada por meio de técnica sorológica. Encontrou-se 96% (195) de soropositividade para o anti-HCMV-IgG em dialíticos e 100% nos transplantados; 5% (10) de soropositividade para o anti-HCMV-IgM em dialíticos e 37,7% (20) em transplantados. Realizando o teste exato de Fischer, não houve associação significativa entre a soropositividade do anti-HCMV com a hemotransusão e o gênero. A grande parcela de infectados sugere a importância do cuidado de enfermagem para evitar a infecção cruzada durante os procedimentos de rotina.

Descritores: Diálise; Insuficiência Renal Crônica; Citomegalovírus.

The aim of this study was at investigating the seroprevalence of Human Cytomegalovirus in dialysis and kidney transplanted patients and the association with hemodialysis and sex. It is a cross sectional study made in 2011 and 2012 in the county of Maringá, PR, Brazil. The studied population consisted of 203 dialysis patients and 53 kidney transplanted patients and the viral identification was made through serological technique. The study found 96% (195) seropositivity for anti-HCMV IgG in dialysis patients and 100% in the transplanted ones; 5% (10) seropositivity for anti-HCMV-IgM in dialysis patients and 37.7% (20) in transplanted ones. Performing Fisher's exact test, there was no significant association between the seroprevalence of anti-HCMV with hemodialysis and gender. A large number of infected patients suggest the importance of nursing care to avoid cross-infection during routine procedures.

Descriptors: Dialysis; Renal Insufficiency, Chronic; Cytomegalovirus.

El objetivo fue investigar la seroprevalencia de Citomegalovirus Humano en dialíticos y trasplantados renales y la asociación con la transfusión de sangre y el sexo. Estudio transversal, llevado a cabo de 2011 a 2012, en Maringá, PR, Brasil. La población fue compuesta de 203 pacientes dialíticos y 53 trasplantados renales y la identificación viral se realizó mediante la técnica serológica. Se encontró 96% (195) de seropositividad para anti-HCMV-IgG en dialíticos y 100% en los trasplantados; 5% (10) de seropositividad para anti-HCMV-IgM en dialíticos y 37,7% (20) en trasplantados. Realizándose la prueba exacta de Fisher, no hubo asociación significativa entre la seropositividad del anti-HCMV con la transfusión de sangre y género. A la gran parte de los infectados se señala la importancia de la atención de enfermería para prevenir la infección cruzada durante los procedimientos de rutina.

Descriptores: Diálisis; Insuficiencia Renal Crónica; Citomegalovirus.

¹Universidade Estadual de Maringá. Maringá, PR, Brasil.

²Universidade Estadual de Londrina. Londrina, PR, Brasil.

Autor correspondente: João Bedendo

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Enfermagem. Av. Colombo, 5790-Zona Sete. CEP: 87020-900 - Maringá, PR, Brasil. E-mail: jbedendo@uem.br

Introdução

O citomegalovírus humano é um DNA vírus pertencente à família dos *Herpesviridae*, subfamília *Betaherpesvirinae* e gênero citomegalovírus, conhecido como Herpesvírus Humano Tipo 5, um dos principais causadores de morbidade e mortalidade em pessoas imunocomprometidas⁽¹⁾, em especial, portadores de insuficiência renal crônica em diálise e transplantados⁽¹⁻²⁾.

O homem é o único reservatório do citomegalovírus humano e é adquirido pelo contato direto⁽³⁾, a infecção na maioria dos casos é assintomática ou acompanhada apenas por sintomas inespecíficos e leves⁽⁴⁾. A ativação da replicação viral ocorre em indivíduos imunocomprometidos como em portadores do HIV, idosos, queimados, indivíduos submetidos à diálise, tratamento quimioterápico e os fetos e recém-nascidos devido imaturidade do sistema imunológico^(1,5-7).

A incidência do citomegalovírus humano é elevada em pacientes pós transplantados renais e a transmissão ocorre por meio do enxerto infectado ou por hemotransusão⁽⁸⁻⁹⁾. Entre os pacientes dialíticos é alta a probabilidade de hemotransfusões, o que pode ocasionar o contato direto com o citomegalovírus humano⁽⁶⁾.

A identificação desse vírus 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*) que possibilita a detecção de anticorpos anti-citomegalovírus humano específicos, tanto a IgM a qual caracteriza a infecção aguda, como a IgG que caracteriza a infecção crônica⁽¹⁰⁾.

Diante do exposto, uma ampla triagem diagnóstica desta infecção em pacientes em tratamento dialíticos e pós transplante renal deve ser realizada e que medidas precoces sejam realizadas para evitar a

infecção por citomegalovírus humano. Assim, com o objetivo de proporcionar informações que auxiliem na assistência à saúde do paciente com insuficiência renal crônica, propusemos este estudo para identificar a soroprevalência do anti-citomegalovírus humano (IgG e IgM) em portadores de insuficiência renal crônica em tratamento dialítico e transplantados renais e avaliar a associação do citomegalovírus humano com o sexo e a realização da hemotransusão.

Método

Estudo transversal, que envolveu pacientes com insuficiência renal crônica e transplantados renais atendidos em dois setores de diálise de dois hospitais de médio porte, situados no município de Maringá, Paraná. Os setores de diálise atendem o Sistema Único de Saúde e também de outros convênios de saúde da região do município de Maringá, designada a 15º Regional de Saúde.

A abordagem se deu durante a sessão de diálise e após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foi aplicado um questionário para a coleta de informações e a seguir realizada coleta do sangue venoso periférico para identificação da presença do anti-citomegalovírus humano (anti-HCMV). Nos dois setores de diálise haviam 370 pacientes, sendo 290 em hemodiálise e 80 transplantados renais

Os critérios de exclusão do estudo foram: recusaram a participar da pesquisa, apresentar dificuldade de compreensão e comunicação, instabilidade hemodinâmica ou qualquer outra complicação que não possibilitasse a coleta de dados e do sangue venoso e idade inferior a 18 anos. Os dados foram coletados e processados entre os anos de 2011 e 2012. A amostra do estudo foi constituída por 203 pacientes em diálise e 53 transplantados renais.

A detecção e a caracterização dos anticorpos anti-HCMV (IgG e IgM) foi realizada utilizando-se o método quantitativo imunoenzimático de micropartículas, ou *microparticle enzyme immunoassay*, por meio do kit comercial Abbott Diagnostics AxSYM®

System (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Essa técnica imunoenzimática utiliza micropartículas que aumenta a superfície de contato, a sensibilidade, especificidade e diminui tempo de incubação. 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" (zona cinza) são interpretados como duvidosos ou suspeitos, ou seja, apresentam resultado indeterminado⁽¹¹⁾. Os indivíduos foram caracterizados quanto à condição de portador ou não de anti-HCMV (IgG/IgM) sendo que a frequência de ocorrência de hemotransusão foi avaliada somente entre os dialisados.

Os dados coletados e os resultados foram tabulados em planilhas do tipo Excel®, gerando um banco de dados informatizado e transferidos para o software Statistica 7.0 para realizar o teste exato de Fischer. Este teste compara duas variáveis independentes e calcula a significância *p* de forma direta, sendo que um *p* menor do que 0,05 é considerado uma correlação significativa e um *p* maior ou igual a 0,05 é considerado não significativo, ou seja, sem correlação. A análise estatística foi realizada separadamente entre dialíticos e transplantados. Os resultados da frequência do anti-HCMV-IgG e IgM, e as demais correlações são apresentadas, a seguir, em

separado para o grupo de pacientes em tratamento dialítico e para o grupo de transplantados renais.

Os aspectos éticos foram respeitados e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Maringá, protocolo nº 534/2010.

Resultados

Entre os 203 dialisados, 129 eram do sexo masculino (63,5%) e 74 do sexo feminino (36,5%). A média de idade, em anos, foi semelhante nos dois grupos (52,6 anos entre os homens e 51,8 anos entre as mulheres). O tempo médio de diálise foi de 46,6 meses para o grupo masculino e 54,1 meses no grupo feminino.

Quanto à soropositividade entre os dialisados (Tabela 1), encontrou-se 195 (96%) de soropositivos para o anti-HCMV. Entre os 195 positivos para anti-HCMV, 185 (94,9%) carregavam exclusivamente o anti-HCMV-IgG e 10 (5,1%) carregavam concomitantemente o anti-HCMV-IgM, ou seja, nenhum paciente apresentou isoladamente apenas a infecção aguda. O teste Exato de Fisher, utilizado para se correlacionar a frequência de anti-HCMV com o sexo mostrou um *p*-valor de 0,99 para anti-HCMV-IgG e 0,92 para anti-HCMV-IgM, ou seja, a proporção da positividade para o anti-HCMV (IgG/IgM) é a mesma em ambos os sexos.

Tabela 1 - Distribuição da soroprevalência dos anticorpos anti-HCMV (IgG e IgM) entre pacientes dialíticos (n=203), conforme o gênero

Variável	Resultado anti-HCMV-IgG			Resultado anti-HCMV-IgM			Total n
	Positivo	Negativo	Total	Positivo	Negativo	Gray Zone	
	n(%)	n(%)	n	n(%)	n(%)	n(%)	
Sexo							
Masculino	124(96,1)	5(3,9)	129	7(5,4)	118(91,5)	4(3,1)	129
Feminino	71(96,0)	3(4,0)	74	3 (4,1)	69(93,2)	2(2,7)	74
Total n(%)	195(96,0)	8(4,0)	203(100,0)	10(4,9)	187(92,0)	6(3,0)	203(100,0)

Pacientes em hemodiálise têm maior propensão a receber transfusão sanguínea, devido a sangramentos, hemólise e coagulação no circuito de hemodiálise. Cento e vinte e quatro (63,5%) dos 195 portadores de anti-HCMV-IgG e 6 (60%) dos 10 positivos para anti-HCMV-IgM já haviam recebido pelo menos uma hemotransfusão. Destaca-se que todos os 10 indivíduos portadores do anti-HCMV-IgM também apresentaram o anti-HCMV-IgG. Correlacionando-se a soropositividade do anti-HCMV com a hemotransfusão o teste Exato de Fisher mostrou um p-valor de 0,26 para anti-HCMV-IgG e 0,71 para anti-HCMV-IgM, denotando que a presença do vírus é independente da hemotransfusão (tabela 2).

O grupo de 53 transplantados foi composto por 32 homens (60,4%) e 21 mulheres (39,6%). A idade média foi de 46,9 anos no sexo masculino e 40,1 anos no sexo feminino. O tempo médio de transplante, em meses, foi de se 102,5 para os homens e 89,4 para as mulheres.

A tabela 3 mostra a soroprevalência do anti-HCMV-IgG e anti-HCMV-IgM conforme o sexo entre os transplantados renais. Obteve-se 100% de soropositividade no grupo para o anti-HCMV-IgG e concomitantemente 20 (37,7%) foram positivos para o anti-HCMV-IgM. Realizando o teste Exato de Fisher, correlacionando a presença do anticorpo com a variável sexo mostrou um p-valor de 1,00 para anti-HCMV-IgG e 0,90 para anti-HCMV-IgM, ou seja, a proporção da soropositividade em ambos os sexos foi a mesma.

Tabela 2 - Distribuição da soroprevalência de anticorpos anti-HCMV (IgG e IgM) entre os dialíticos positivos (195) que receberam ou não pelo menos 1 hemotransfusão

Variável	Resultado anti-HCMV-IgG			Resultado anti-HCMV-IgM			
	Positivo	Negativo	Total	Positivo	Negativo	Gray Zone	Total
	n(%)	n(%)	n	n(%)	n(%)	n(%)	n
Transfusão sanguínea							
Sim	124 (63,6)	7 (87,5)	131	6 (60,0)	120 (64,2)	5 (83,3)	131
Não	71 (36,4)	1 (12,5)	72	4 (40,0)	67 (35,8)	1 (16,7)	72
Total n	195	8	203	10	187	6	203

Tabela 3 - Distribuição da presença de anticorpos anti-HCMV (IgG e IgM) entre pacientes transplantados (n=53) conforme o sexo

Variável	Resultado anti-HCMV-IgG			Resultado anti-HCMV-IgM			
	Positivo	Negativo	Total	Positivo	Negativo	Gray Zone	Total
	n(%)	n(%)	n	n(%)	n(%)	n(%)	n
Sexo							
Masculino	32	-	32	13	17	2	32
Feminino	21	-	21	7	13	1	21
Total n(%)	53(100,0)	-	53(100,0)	20(37,7)	30(56,6)	3(5,7)	53(100,0)

Discussão

Neste estudo a soroprevalência para o anti-HCMV, nos dois grupos, não apresentou diferenças estatisticamente significante em relação ao gênero e a hemotransfusão. A literatura refere maior tendência da aquisição do vírus em mulheres⁽¹²⁾, já que estas têm maiores chances de contato com crianças infectadas⁽¹³⁾.

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. Em estudo no estado da Bahia, encontrou-se mais de 80% de indivíduos saudáveis apresentando o anti-HCMV-IgG⁽¹³⁾.

Entre os pacientes do grupo de hemodialíticos, não se observou diferença estatisticamente significante na soroprevalência para anti-HCMV entre aqueles que receberam ou não hemotransfusão. Outros estudos também não encontraram associação entre hemotransfusão e infecção pelo HCMV em pacientes hemodialíticos⁽¹⁴⁾. 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⁽¹⁵⁾. Considerando o conhecimento sobre o risco da infecção por HCMV entre pacientes imunodeprimidos e tendo em vista o maior cuidado com os hemocomponentes, pode se justificar o declínio das taxas de soroprevalência para o anti-HCMV^(6,15).

A soroprevalência do anti-HCMV-IgM, que caracteriza infecção aguda, foi maior entre o grupo de pacientes transplantados (37,7%) do que entre aqueles do grupo de diálise (5%), possivelmente por influência da imunossupressão do sistema imune nos transplantados, causada por uso de medicamentos corticosteroides como a prednisona, usada para evitar a rejeição do enxerto. Transplantados renais que estão imunodeprimidos têm maior probabilidade de infecção aguda, caracterizada pela presença do anti-HCMV-IgM, do que a população imunocompetente⁽¹⁶⁾. Mais informações deverão ser obtidas e novos estudos

deverão ser conduzidos para elucidar este resultado de maior frequência de anti-HCMV nos transplantados renais. Outro estudo mostra a presença da infecção ativa do HCMV em população que apresenta alterações do sistema imune⁽¹⁷⁾.

A soroprevalência de anti-HCMV-IgG neste estudo entre os transplantados, foi de 100% não sendo possível avaliar se ocorreu ativação da infecção latente pelo HCMV ou se estes receberam o órgão já infectado, pois não se conseguiu obter dados de soroprevalência no período anterior ao transplante. Além disso, não avaliamos a correlação da frequência do anti-HCMV entre o grupo de pacientes transplantados que são imunossuprimidos com algum grupo populacional imunocompetente. 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 (aproximadamente 60%), o que facilita a penetração de outros agentes, como bactérias e fungos⁽¹⁶⁾.

Resultados indeterminados obtidos (Gray zone) para anti-HCMV-IgM (6 hemodialíticos e 3 transplantados), 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-IgG em pacientes dialíticos e 100% nos transplantados renais, demonstrando a alta morbidade pelo HCMV nesta população, não havendo correlação entre a hemotransfusão e o sexo com a soroprevalência do anti-HCMV. Dessa maneira, é importante avaliar as formas de transmissão do HCMV e verificar o real risco da transmissão do HCMV por meio da transfusão sanguínea para indivíduos soropositivos e negativos e definir estratégias de seleção. Além disso, são necessários novos estudos na população para confirmar ou não esses achados.

Este estudo apresentou algumas limitações, como a falta de dados no pré-transplante renal e no início da hemodiálise (portador ou não do HCMV); a população estudada não representa o total de pacientes renais atendidos na região, pois há outros serviços que não foram incluídos no estudo; recusas de alguns clientes em participar, perda por outros motivos como instabilidade hemodinâmica e idade menor a 18 anos, além de resultados indeterminados observados.

Dessa forma, reforça-se a importância da precaução nos procedimentos invasivos nos pacientes, como a lavagem das mãos, o uso de luvas, a utilização de técnica asséptica em procedimentos invasivos e a manutenção adequada das máquinas de hemodiálise, a fim de evitar infecções e alterações clínicas. A equipe de enfermagem precisa prestar o cuidado adequado a fim de buscar o bem-estar físico e emocional do cliente, que vai muito além da execução dos procedimentos. Assim, o cliente pode ter uma vida saudável com melhor qualidade, evitando abandono do tratamento e suas complicações.

Agradecimentos

Aos funcionários do laboratório de microbiologia e de imunologia da Universidade Estadual de Maringá; à equipe de enfermagem do Hospital Santa Casa de Misericórdia e da Clínica do Rim, ambos no município de Maringá.

Colaborações

Okubo P contribuiu para a concepção do trabalho, coleta de dados, análise, interpretação dos dados e redação do artigo. Silva Júnior WV realizou a tabulação e análise estatística. Reiche EMV e Ramos M contribuíram para o processamento e a identificação das amostras coletadas. Borelli SD e Bedendo J participaram da construção do projeto, revisão, redação e análise crítica do artigo.

Referências

1. Testal AG, Díaz PO, Escobar BAB, Criado-Álvarez JJ, Plumed J. Análisis de infección por citomegalovirus y sus consecuencias en el trasplante: revisión de una década. *Med Clin*. 2011; 137(8):335-9.
2. Roso CC, Beuter M, Bruinsma JL, Silva JH, Timm AMB, Pauletto MR. Clinical aspects of people with chronic renal failure in conservative treatment. *Rev Rene*. 2013; 14(6):1201-8.
3. Tavares MV, Domingues AP, Tavares M, Malheiro E, Tavares F, Moura P. Citomegalovirus existe lugar para o rastreio durante a gravidez? *Acta Med Port*. 2011; 24(supl 4):1003-8.
4. Oliveira FL, Braga A, Caputo A, Rezende-Filho JF, Montenegro CAB. Infecção pelo citomegalovirus na gestação: uma visão atual. *Femina*. 2011; 39(11):515-9.
5. Bordes J, Gaillard T, Maslin J, Esnault P, Goutorbe P, Brisou P. Cytomegalovirus infection monitored by quantitative real-time PCR in critically ill patients. *Crit Care*. 2011; 15(2):412.
6. Mendrone Junior A. Prevalência da infecção pelo citomegalovirus: a importância de estudos locais. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011; 32(1):7-8.
7. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology*. 2008; 27(5):47.
8. Matos SB, Meyer R, Lima FWM. Citomegalovirus: uma revisão da patogenia, epidemiologia e diagnóstico da infecção. *Rev Saúde Com*. 2011; 7(1):44-57.
9. Díaz-Betancur J, Henao JE, Jaimes FA. Efectos de la infección y la enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplante renal. *Acta Med Colomb*. 2012; 37(3):131-7.
10. Araújo PRB, Ferreira AW. High diagnostic efficiency of IgM-ELISA with the use of multiple antigen-peptides (MAP1) from *T. gondii* ESA (SAG-1, GRA-1 and GRA-7) in acute toxoplasmosis. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2010; 52(2):63-8.
11. Hackett DJ, Zhang C, Stefanescu C, Pass RF. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Measurement

- of Cytomegalovirus Glycoprotein B Antibody in Serum. *Clin Vaccine Immunol.* 2010; 17(5):836-9.
12. Gkrania-Klotsas E, Langenberg C, Sharp SJ, Luben R, Kay-Tee K, Wareham NJ. Seropositivity and Higher Immunoglobulin G Antibody Levels Against Cytomegalovirus Are Associated With Mortality in the Population-Based European Prospective Investigation of Cancer–Norfolk Cohort. *Clin Infect Dis.* 2013; 56(10): 1421-7.
 13. Matos SB, Meyer R, Lima FWM. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among healthy blood donors in Bahia State, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010; 32(1):45-9.
 14. Wu Y, Zou S, Cable R, Dorsey K, Tang Y, Hapip CA. Direct assessment of cytomegalovirus transfusion-transmitted risks after universal leukoreduction. *Transfusion.* 2010; 50(4):776-86.
 15. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Guia para o uso de hemocomponentes. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
 16. Ono G. Guia de condutas em infecção e doença por citomegalovírus em transplante de rim e rim/pâncreas 2010. Grupo de Infecção em Transplante de Órgãos Sólidos- Escola Paulista de Medicina [Internet]. 2010 [citado 2014 28 fev]. Disponível em: http://xa.yimg.com/kq/groups/16781130/1397437026/name/CMV+protocolo+2010_+HRIM_HSP.pdf
 17. Görzer I, Kerschner H, Redlberger-Fritz M, Puchhammer-Stöckl E. Human cytomegalovirus (HCMV) genotype populations in immunocompetent individuals during primary HCMV infection. *J Clin Virol.* 2010; 48(2):100-3.