

ANA BEATRIZ DE SOUZA NOBRE

MARIA GABRIELLY LIMA SILVA

**INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE
RENAL**

NATAL/RN

2023

ANA BEATRIZ DE SOUZA NOBRE

MARIA GABRIELLY LIMA SILVA

**INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE
RENAL**

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

Trabalho de conclusão de curso, apresentado a disciplina de TCC como requisito para obtenção de título de Bacharel em Biomedicina na Universidade Potiguar.

Orientador (a): Dra. Sarah de Souza Ferreira

NATAL/RN

2023

ANA BEATRIZ DE SOUZA NOBRE

MARIA GABRIELLY LIMA SILVA

**INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE
RENAL**

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado a disciplina de TCC como
requisito para obtenção de título de
Bacharel em Biomedicina na Universidade
Potiguar.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Sarah de Sousa Ferreira
Orientadora
Universidade Potiguar

Profa. Esp. Bruna Oliveira Belo
Universidade Potiguar

Profa. Esp. Brehna Dayana Araujo Pereira e Souza
Universidade Potiguar

RESUMO

Há uma considerável discussão em torno do citomegalovírus (CMV) e sua correlação com infecções após o transplante renal, especialmente em situações de supressão do sistema imunológico, devido às medicações imunossupressoras essenciais no tratamento pós-transplante. Os problemas relacionados aos impactos nas taxas de sobrevivência do enxerto, vem assumindo complicações clínicas e riscos associados à imunossupressão, sendo necessário implementar uma vigilância atenta durante o tratamento, a fim de evitar a ineficácia do mesmo, o que poderia resultar na progressão subsequente da doença e, por conseguinte, na rejeição do transplante, acarretando sérias complicações ao paciente. Do ponto de vista clínico, essa infecção pode se manifestar de forma assintomática ou apresentar dois cenários distintos: síndrome viral geral ou, de maneira mais rara, doença invasiva, com potencial de afetar órgãos diversos. Assim, torna-se crucial a implementação de estratégias preventivas, sendo de suma importância, tanto antes, quanto após o procedimento de transplante, com atenção voltada para os desafios atuais e as possibilidades futuras

Palavras-chave: citomegalovírus, transplante renal, imunossupressor, vírus, infecção

ABSTRACT

There is a specific discussion around cytomegalovirus (CMV) and its impact on infection after kidney transplantation, especially in situations of immune system suppression due to essential immunosuppressive medications in post-transplant treatment. Problems related to the impacts on exercise survival rates involve clinical complications and risks associated with immunosuppression, making it necessary to implement close surveillance during treatment in order to avoid its ineffectiveness, which could result in subsequent progression of the disease and, therefore, in the death of the transplant, causing serious complications to the patient. From a clinical point of view, this infection can manifest asymptotically or present two distinct scenarios: general viral syndrome or, more rarely, invasive disease, with the potential to affect different organs. Therefore, the implementation of preventive strategies becomes crucial, being of utmost importance, both before and after the transplant procedure, with attention focused on current challenges and future possibilities.

Keywords: cytomegalovirus, kidney transplant, immunosuppressant, virus, infection

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Segundo a classificação de Baltimore, representando a transcrição do genoma viral dos sete grupos.....	12
Figura 2: Citomegalovírus.....	13
Figura 3: Estrutura do Citomegalovírus.....	18
Figura 4: Sequência da Infecção por citomegalovírus.....	21
Figura 5: Retinografia e angiofluoresceinografia. Exame feito após tratamento com antiviral ganciclovir.....	28
Figura 6: Características clínicas de 209 receptores de transplante com doador falecido, de acordo com a infecção pelo citomegalovírus, no Programa de Transplante do Hospital Israelita Albert.....	43
Figura 7: Apresentação clínica e necessidade de retratamento da infecção pelo citomegalovírus no Programa de Transplante de Rim do Hospital Israelita Albert Einstein.....	43

LISTA DE TABELA

Tabela 1: Classificação do Herpesvirus Humano (HHV).....	15
---	----

LISTA DE SIGLAS

CMV: Citomegalovírus

DNA: Ácido Desoxirribonucleico.

RNA: Ácido Ribonucleico.

IGG: Imunoglobulina G

IGM: Imunoglobulina M

gB: glicoproteína B

gH: glicoproteína H

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Humana

UL54: Enzima polimerase

UL97: Enzima fosfocinase

R+ : Receptor soropositivo

R- : Receptor soronegativo

D+: Doador soropositivo

D- : Doador soronegativo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. METODOLOGIA.....	12
3. NARRATIVA DO AGENTE INFECCIOSO.....	13
3.1 Herpesvírus humano e patologia	15
3.2 Citomegalovírus.....	17
3.3 Ciclo replicativo do citomegalovírus.....	18
3.4 Resistência do citomegalovírus.....	20
4. Complicações no pós transplante renal.....	23
4.1 Aspectos clínicos.....	26
4.2 Vias de transmissão.....	27
4.3 Diagnóstico.....	28
4.4 Estimativa da infecção nos pós transplante.....	29
4.5 Antiviral ganciclovir	34
5. CONCLUSÃO.....	36
REFERÊNCIAS.....	40

1. INTRODUÇÃO

O primeiro transplante da história, que obteve sucesso significativo, ocorreu em 23 de dezembro de 1954. Foi um transplante renal integral entre gêmeos idênticos. O êxito desse procedimento se traduziu em um acréscimo de oito anos na expectativa de vida do receptor do rim transplantado. Após a cirurgia, o rim doado começou a funcionar imediatamente, resultando em melhorias substanciais no funcionamento renal e na circulação sanguínea do paciente. Esse marco histórico demonstrou de maneira inequívoca que os transplantes de órgãos tinham o potencial para salvar vidas (MURRAY, 2005).

Dessa forma, o transplante renal desempenha um papel crucial na vida de pacientes com doença renal crônica avançada, oferecendo não apenas uma melhoria na qualidade de vida, mas também a possibilidade de retomar atividades normais, reduzindo a dependência de terapias, como a diálise. Essa intervenção não só alivia o sofrimento dos pacientes, mas também representa uma oportunidade de prolongar suas vidas de forma significativa (MENDONÇA, *et al.*, 2014).

O uso dos imunossupressores é de extrema importância para que o órgão transplantado não seja negado pelo corpo, já que é identificado como algo estranho, por não ser seu o organismo tende a expulsar, por tanto, faz-se necessário o uso da droga imunossupressora, para bloquear a resposta imunológica e prevenir a rejeição. Porém a terapia vem acompanhada de riscos, e é um fator preocupante, o que pode resultar no surgimento de infecções virais, como o citomegalovírus, que apresenta desafios clínicos consideráveis para os receptores de transplante renal (ANDRADE, 2013).

A terapia imunossupressora resulta em um maior número de infecções virais recorrentes, sendo que a frequência e a intensidade das infecções estão diretamente ligadas ao nível de supressão do sistema imunológico necessário para evitar ou tratar episódios de rejeição. (VIAL; DESCOTES, 2003).

Em pacientes que passaram por transplante renal, a doença frequentemente é resultado da reativação do vírus latente. Os pacientes podem apresentar complicações nos pulmões, no trato gastrointestinal ou no sistema nervoso central, e quando a carga viral se torna muito alta, é crucial agir rapidamente, pois o órgão pode ser rejeitado (SOUZA; GALANTE; BARBOSA, 2010).

Citomegalovírus em indivíduos imunocomprometidos ou nos criticamente doentes pode haver comprometimento sistêmico ou de órgão-alvo (MENDES, 2022).

De acordo com Kenneth M. Kaye (2021), a soroconversão pode ser evidenciada pela produção de anticorpos contra o citomegalovírus, e indica uma nova infecção viral. No entanto, a maior parte das doenças relacionadas ao vírus resulta da reativação de doenças latentes em hospedeiros imunocomprometidos. A reativação do CMV pode fazer com que apareça na urina, nos fluidos corporais ou em outros tecidos, mas a presença nos fluidos e tecidos corporais não indica necessariamente doença e pode apenas indicar contágio. Portanto, a demonstração de doença invasiva normalmente requer uma biópsia. A quantificação do antígeno ou DNA do CMV no sangue periférico também pode ser muito útil, uma vez que uma carga viral elevada ou crescente é por vezes um bom indicador de doença invasiva. (KAYE, 2021).

Nos últimos anos, o diagnóstico laboratorial da infecção por citomegalovírus melhorou em termos de sensibilidade e especificidade, graças aos métodos sorológicos de detecção de anticorpos imunoglobulina G e Imunoglobulina M, específicos para o citomegalovírus e à detecção precoce de antígenos do vírus (FRANCO, 2017).

Cada passo estudado e identificado no artigo de pesquisa é importante, pois são complementos de como podemos identificar o citomegalovírus e agir de forma clara, para realizar o tratamento e para que o paciente tenha o pós transplante tranquilo e seguro, já que grande parte dos pacientes que recebem o enxerto tem uma grande probabilidade de contrair a doença, justamente por estarem com o sistema imunológico enfraquecido, devido ao uso de imunossupressores (KAYE, 2021).

O objetivo geral dessa revisão é identificar os casos da infecção do citomegalovírus pós transplante renal, através de artigos publicados, mas antes de tudo, saber como o vírus surgiu e como ele age no corpo humano, para que assim haja a identificação rápida do mesmo e seja feito o tratamento de forma correta. Em primeiro caso, foi importante destacar toda a história do vírus e como ele vem se apresentando, bem como as mutações que podem ocorrer, e os medicamentos que são utilizados para o tratamento.

2. METODOLOGIA

Diante da crescente complexidade das abordagens médicas e científicas, realizou-se uma revisão da literatura abrangendo o período de 1993 a 2023, focalizada no citomegalovírus em pacientes submetidos a transplante renal. Para tanto, conduziu-se uma busca abrangente nas bases de dados de materiais relevantes encontrada no PubMed, google acadêmico, ScienceDirect e ProQuest. Utilizando palavras-chaves específicas, como citomegalovírus, transplante renal, imunossupressor, vírus e infecção.

Com isso, mais de 40 autores foram consultados, aplicando critérios de inclusão e exclusão durante o período de agosto a novembro de 2023. Artigos desprovidos de identificador de objeto digital (DOI) e que não estavam alinhados à temática desta pesquisa foram excluídos, enquanto aqueles de notável relevância e consistência com as práticas éticas foram retidos para a elaboração deste trabalho.

3. NARRATIVA DO AGENTE INFECCIOSO

Desde as primeiras evidências da existência de grupos humanos, há vestígios da ocorrência de infecções virais e táticas utilizadas para combatê-las, mesmo antes do reconhecimento dos vírus como agentes causadores de doenças. Realmente, os vírus têm exercido influência na evolução da espécie humana ao longo de muitos milênios, e têm coexistido com ela de forma inseparável, desde o surgimento das comunidades sedentárias, com a domesticação de animais e o desenvolvimento da agricultura (ARNOLD; LEVINE; ENQUIST, 2007).

Os vírus são o resultado de uma rede complexa de diferentes forças evolutivas. Eles progridem através da interação contínua com seus hospedeiros, sujeitos a diversas forças seletivas e mudanças estocásticas. A rápida geração de diversidade genética é uma característica única de linhagens virais individuais, tem implicações epidemiológicas importantes e confere aos vírus grande valor como sistemas modelo para a compreensão dos processos evolutivos. Na linha do tempo evolutiva, os vírus têm sido importantes reguladores da evolução, permitindo a transferência de material genético entre espécies hospedeiras e a criação de inovações genéticas através da endossimbiose. (PEREIRA; AMORIM, 2013)

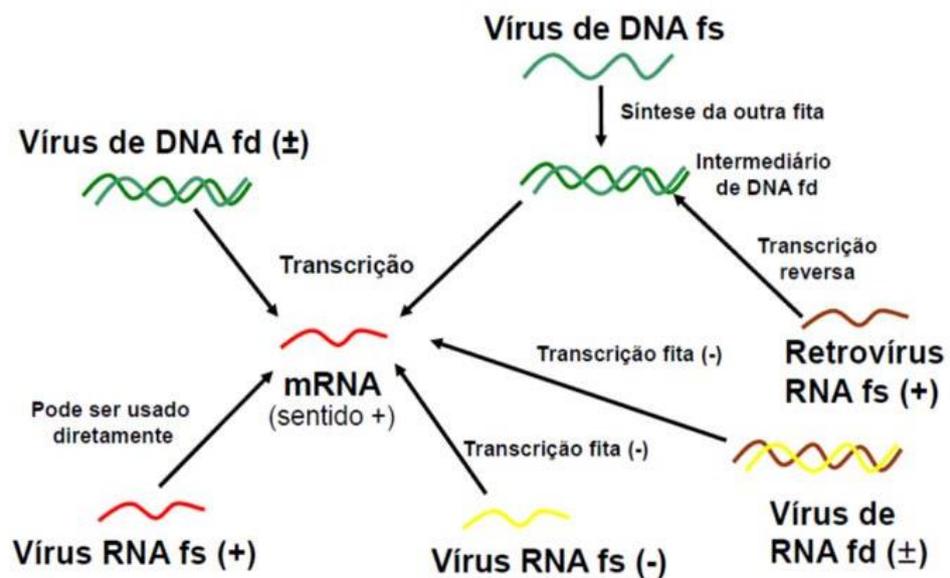
Os agentes infecciosos são constituídos por dois componentes essenciais: núcleo central, onde está presente o material genético, que pode ser DNA ou RNA, onde está envolto por uma cápside (camada proteica), combinando-se para formar o nucleocapsídeo. Em certos gêneros, como o Mixovírus, o Herpesvírus e o Poxvírus, os vírus possuem uma membrana lipoproteica externa conhecida como envelope. As cápsides podem apresentar de várias formas, sendo geométricas regulares, já outras têm uma configuração helicoidal, e as mais complexas consistem em uma cabeça e uma cauda (MADIGAN, *et al.*, 2004).

As partículas virais superam em muito as partículas celulares. Os genes de muitos vírus estão integrados nos genomas celulares, enquanto os genes celulares são raros nos genomas virais. Portanto, a entrada de genes virais nas células é muito vantajosa em comparação com o caso oposto. Novos genes virais continuam a surgir durante a replicação ou recombinação do genoma viral nas células hospedeiras. Esses genes podem se tornar “genes celulares” quando o genoma viral se integra às células, juntamente com o revestimento de ferro entre o vírus e a célula, isto explica

por que é que os vírus desempenharam um dos papéis principais na formação do conteúdo genético das células. Vários casos documentados sugerem que os vírus estiveram envolvidos no desenvolvimento de inovações evolutivas. Isso dá credibilidade à hipótese de que os vírus desempenham um papel importante na formação de células modernas (FORTERRE; PRANGISHVILI, 2013).

Madigan aborda que, de acordo com a classificação dos vírus, que são baseados na síntese viral de RNA mensageiro (mRNA), genoma viral e replicação do DNA, eles podem ser agrupados em sete classes diferentes, conforme o esquema abaixo. (MADIGAN, *et al.*, 2004).

Figura 1: Segundo a classificação de Baltimore, representando a transcrição do genoma viral dos sete grupos.



Fonte: Madigan *et al.*, (2004); Emanuel, (2015)

Classificação dos vírus segundo Baltimore (MADIGAN, *et al.*, 2004):

- Classe I: São de cadeia dupla (dsDNA). Os vírus desta classe conseguem construir diretamente o RNAm. Exemplo: Adenovirus, Herpesvirus, Poxvirus.
- Classe II: Vírus de DNA de cadeia simples (ssDNA). Podendo ser subdividida em duas classes: DNA de cadeia simples positiva e vírus de DNA de

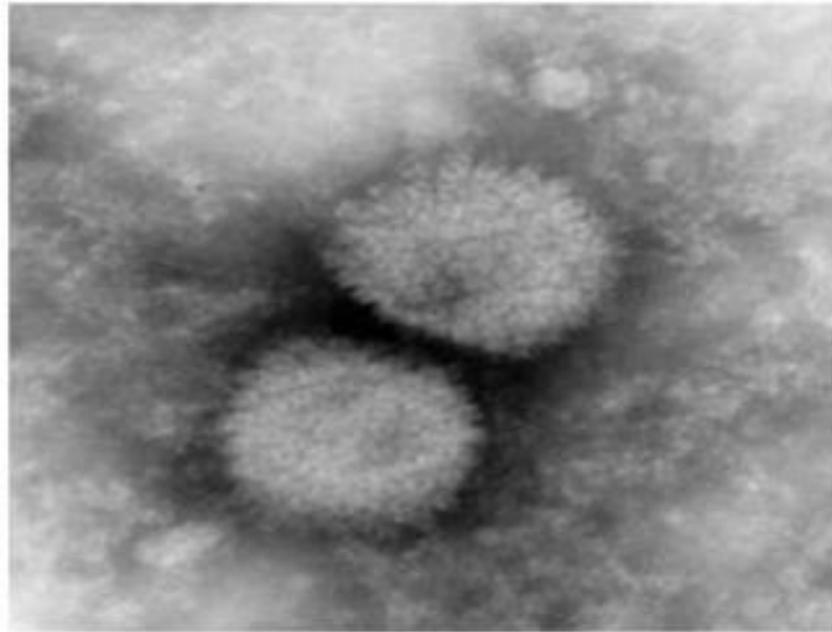
cadeia simples negativa, porém, ambos utilizam um intermediário de dsDNA para sintetizar o mRNA. Um exemplo é o Parvovirus.

- Classe III: Vírus RNA cadeia dupla (dsRNA). produzindo o mRNA diretamente. Exemplo: Reovirus.
- Classe IV: Vírus RNA cadeia simples positivo [(+)ssRNA]. Exemplo: Picornavirus, Togavirus.
- Classe V: Vírus RNA cadeia simples negativo [(-)ssRNA]. Nesta classe o RNA é o mRNA. Nesta classe o RNA complementa o mRNA, sendo importante para a síntese das várias moléculas de RNA (+) necessárias para tomar o controle da célula hospedeira. Exemplo: Orthomyxovirus, Rhabdovirus.
- Classe VI: Vírus RNA cadeia simples (ssRNA) com intermediário dsDNA. A transcriptase reversa viral forma uma molécula de DNA que então sofre o processo de transcrição por ação das enzimas do hospedeiro. Exemplo: Retrovirus.
- Classe VII - DNA de fita dupla com RNA intermediário, Exemplo: Hepadnavírus

3.1 HERPSVÍRUS HUMANO E PATOLOGIA

Este grupo de vírus pertence à família Herpesvíridae, e possui formato esférico e envelopado com diâmetro de 150–200 nm (Figura 2). Esta família de vírus pode causar herpes, mas também pode causar varicela, encefalite, danos fetais e neonatais e mononucleose infecciosa (LOPES; ROSSO, 2010).

Figura 2: Citomegalovírus



Fonte: Lopes; Rosso (2010).

O herpesvírus humano (HHV) tem a capacidade de infectar humanos, mas também pode afetar outros primatas, não humanos. Sendo considerado onipresente e latente e, uma vez que ocorre uma infecção primária, permanece no corpo da pessoa afetada por toda a vida. O conhecimento do tipo de vírus, dos sinais clínicos e dos sintomas orais é muito importante para o diagnóstico preciso da doença, o sucesso do tratamento e a manutenção da saúde da população (SANTOS; MORAIS, 2012).

O vírus apresenta capacidade de latência, o que significa que ele pode reter material genético nas células hospedeiras sem se replicar ou causar doenças. Se tudo correr bem, pode retomar a replicação e criar um novo quadro clínico que leva à recaída (GOODRUM, 2016).

Por não possuírem células, os mesmos se reproduzem por meio do contato direto ou indireto com fluidos corporais contaminados, portanto, uma vez dentro da célula do hospedeiro, podem causar uma infecção primária, apresentando sintomas em vários estágios e padrões, dependendo do tipo de vírus e da resposta imunológica do hospedeiro. Para escapar da latência e tornar-se infeccioso, o vírus latente necessita de um estímulo que possa reativá-lo, fazendo com que ele reinfecte as

células. Isso inclui estresse, imunossupressão, radiação, malignidade, fragilidade e gravidez. (KORSMAN, 2014).

O Herpesvírus humano (HHV) são divididos em oito subgrupos, apresentados na tabela abaixo (SANTOS, *et al.*, 2012).

Tabela 1: Classificação do Herpesvirus Humano (HHV)

<i>Vírus</i>	<i>Sigla</i>	<i>Patologias relacionadas</i>
<i>Herpes simplex vírus tipo-1</i>	HSV-2	Herpes labial e encefalite
<i>Herpes simples vírus tipo-2</i>	HSV-2	Herpes genital
<i>Varicela Zoster vírus</i>	VZV	Catapora e Herpes Zoster
<i>Citomegalovírus</i>	CMV	Mononucleose-CMV
<i>Herpes vírus humano 6A/6B</i>	HHV- 6 ^a /6B	Roséola infantil
<i>Herpes vírus humano 7</i>	HHV-7	Roséola infantil
<i>Epstein-Barr vírus</i>	EBV	Mononucleose, linfoma, leucemia
<i>Herpesvirus associado ao Sarcoma de Kaposi</i>	KSHV	Sarcoma de Kaposi, Doença de Castleman

Fonte: Adaptado de Santos, 2011 (SANTOS, *et al.*, 2012).

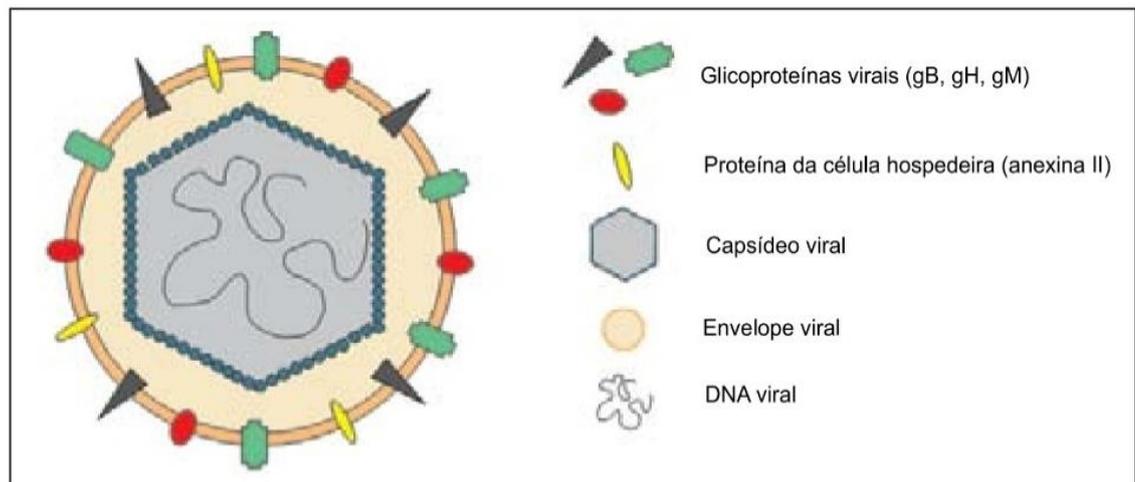
3.2 CITOMEGALOVÍRUS

O citomegalovírus está amplamente distribuído em todo o mundo, com variações relacionadas às condições socioeconômicas locais, e estima-se que aproximadamente 90% da população já tenha sido exposta ao CMV, tornando-se a infecção viral mais comum em pacientes transplantados de órgãos. Essa infecção é uma das principais causas de complicações em pacientes imunocomprometidos, resultando em períodos de internação mais longos e custos mais elevados. Além dos efeitos diretos da infecção, o CMV pode reduzir a sobrevida do enxerto e/ou do paciente, expondo os pacientes a um maior risco de infecções oportunistas e aumentando a suscetibilidade à rejeição aguda e crônica (GRANATO, 2001).

A manifestação clínica da doença é pouco frequente em pessoas com sistema imunológico saudável. No entanto, em indivíduos com o sistema imunológico enfraquecido, a infecção pode se tornar sintomática e pode resultar em complicações graves, possivelmente afetando órgãos. No caso de pessoas com AIDS, a imunossupressão intensifica a atividade do CMV, o que pode ter efeitos prejudiciais (JUNQUEIRA; SANCHO; SANTOS, 2008).

Seu genoma é composto por DNA, que está localizado no interior de uma cápside proteica em forma de icosaedro, a qual é cercada por uma camada de proteínas amorfas denominada tegumento e envolta por uma dupla camada lipídica, na qual se encontram as glicoproteínas virais (Figura 3).

Figura 3: Estrutura do Citomegalovírus



Fonte: JUNQUEIRA; SANCHO; SANTOS (2008)

Inicialmente, o capsídeo é formado pela montagem da estrutura proteica interna seguida pela clivagem proteolítica e remoção da estrutura, e o genoma viral é empacotado no núcleo (JUNQUEIRA; SANCHO; SANTOS, 2008).

3.3. CICLO REPLICATIVO DO CITOMEGALOVÍRUS

O ciclo replicativo do CMV começa com a entrada do vírus na célula hospedeira. Esse processo ocorre através da fusão entre a membrana da célula e o envelope viral, facilitada pelas glicoproteínas virais gB e gH. Uma vez que essa fusão acontece, ocorre a liberação das proteínas do tegumento (camada entre o envelope e o capsídeo viral) e do capsídeo (estrutura que protege o material genético viral) no

interior da célula hospedeira. Esse é um passo fundamental no início da infecção do citomegalovírus, onde componentes virais essenciais são liberados para iniciar o processo de replicação dentro da célula. (SHENK, 2008)

Logo após a entrada do nucleocapsídeo (que contém o material genético viral) na célula hospedeira, ele se direciona ao núcleo celular. No interior do núcleo, o nucleocapsídeo libera o DNA viral, permitindo assim o início do processo de replicação viral. Esse processo envolve a transcrição do RNA viral e a síntese de DNA. Tudo começa com a ativação dos chamados "genes iniciais imediatos". Esses genes são responsáveis por iniciar a maquinaria molecular da célula hospedeira para permitir a transcrição e replicação do material genético do CMV. (MOCARSKI; SHENK; PASS, 2007).

A replicação do DNA viral do CMV tem início aproximadamente entre 14 a 24 horas após a infecção da célula hospedeira. Esse processo de replicação viral desencadeia alterações significativas na forma, no metabolismo e na transcrição genética da própria célula hospedeira. Essas mudanças são essenciais para permitir uma replicação eficiente do vírus. Elas incluem modificações na estrutura celular, na atividade metabólica e na expressão dos genes da célula hospedeira. Essas alterações adaptativas são exploradas pelo vírus para criar um ambiente propício para sua própria replicação e produção de novos vírus, tornando-se componentes cruciais do processo replicativo eficaz do CMV (JUNQUEIRA; SANCHO; SANTOS, 2008).

Figura 4: Sequência da Infecção por citomegalovírus



Fonte: Junqueira; Sancho; Santos (2008)

Após a infecção inicial, que geralmente não apresenta sintomas significativos, o vírus inicia um ciclo replicativo com duração de aproximadamente 24 horas, composto por três fases distintas. (JUNQUEIRA; SANCHO; SANTOS, 2008).

Essas fases podem incluir etapas como a entrada do vírus na célula hospedeira, seguida pela replicação viral e produção de novas partículas virais. No entanto, é importante notar que após essa fase replicativa inicial, o CMV tem a capacidade de entrar em um estado de latência, onde permanece em um estado inativo no corpo humano por longos períodos, podendo ser reativado posteriormente em situações de imunossupressão ou outras condições que enfraqueçam o sistema imunológico. (SAFFERT; PENKERT; KALEJTA, 2010).

- Fase 1 (4 horas) – Inclui síntese de proteínas regulatórias;
- Fase 2 (8 horas) – envolve a produção de DNA polimerase viral;
- Fase 3 (12 horas) – envolve produção de proteínas estruturais e montagem de novos vírus. (SAFFERT; PENKERT; KALEJTA, 2010).

3.4 RESISTÊNCIA DO CITOMEGALOVÍRUS

A terapia antiviral prolongada pode resultar no surgimento de resistência antiviral em determinados vírus, como o citomegalovírus (CMV). Essa resistência está associada ao desenvolvimento de mutações específicas nos genes virais fosfocinase (UL97) e/ou DNA polimerase (UL54) (AZEVEDO *et al.*, 2015).

A UL97 é uma enzima produzida a partir de um gene específico do citomegalovírus. Essa enzima desempenha um papel crucial na fosforilação de medicamentos antivirais, como o ganciclovir. A fosforilação é um processo onde grupos fosfato são adicionados às moléculas dos medicamentos antivirais para convertê-los em uma forma ativa que seja capaz de inibir a replicação viral. Mutação nesse gene (UL97) pode levar a uma diminuição na capacidade do vírus de ativar ou processar o ganciclovir, e possivelmente outros medicamentos antivirais. Isso resulta na redução da eficácia do tratamento (PEREZ, 1997).

A UL54 é uma enzima crucial para a replicação do DNA viral do citomegalovírus, a mesma desempenha um papel fundamental na síntese de novas cadeias de DNA durante o processo de replicação do vírus. Mutações que ocorrem nesse gene (UL54) podem impactar a precisão e a fidelidade na replicação do DNA viral. Essas mutações podem levar à produção de cópias do DNA do vírus que contêm erros ou mutações, resultando em versões mutantes do material genético do CMV. Essas cópias mutantes do DNA viral podem conferir ao CMV uma capacidade aumentada de resistir aos medicamentos antivirais (SULLIVAN, 1993).

O surgimento dessas mutações nos genes virais do CMV pode diminuir a eficácia dos tratamentos antivirais, tornando o vírus menos suscetível aos efeitos dos medicamentos. Isso destaca a importância da monitorização cuidadosa durante a terapia antiviral para evitar ou gerenciar a resistência antiviral, ajustando o tratamento conforme necessário para garantir a eficácia contra o CMV (MYLONAKIS, 2002).

4. COMPLICAÇÕES NO PÓS TRANSPLANTE RENAL

A infecção pelo CMV após o transplante é um importante causa de complicações e impacta diretamente no período pós-transplante, afetando o prognóstico e a saúde dos indivíduos transplantados. Tanto os efeitos diretos quanto os indiretos da infecção podem ser significativos. A prevalência da infecção varia de acordo com o tipo de transplante realizado. Além disso, é importante destacar que a maioria das infecções ocorria nos primeiros três meses após o transplante. (CROUGH, KHANNA, 2016).

Entre os pacientes submetidos a transplante renal, observam-se três padrões distintos de infecção por citomegalovírus, cada um com diferentes chances de provocar doença clínica. A Infecção primária que surge em pacientes que são soronegativos para CMV (R-) e recebem órgãos de doadores soropositivos para CMV (D+). Nesse caso, a transmissão ocorre por meio do órgão transplantado, que transporta o vírus em estado latente. Essa infecção inicial pode levar a doença sintomática em 40% a 60% dos casos. Já na infecção secundária ou reativação ela se manifesta quando um paciente soropositivo para CMV (R+) recebe um órgão de um doador soronegativo para CMV (D-). Aqui, o vírus latente presente no receptor é reativado geralmente após o transplante. Na infecção terceira é a superinfecção ou reinfecção, ocorre quando tanto o receptor quanto o doador são soropositivos para CMV (D+/R+). Neste caso, pode haver a reativação do vírus latente presente no enxerto ou a infecção por uma nova linhagem do vírus. (SIA; PATEL, 2000; HIRSCH *et al.*, 2013).

A infecção pelo CMV pode resultar tanto em efeitos diretos como o desenvolvimento da doença, quanto indiretos devido à resposta imune estimulatória e ao estímulo antigênico desencadeado pelo vírus, gerando um aumento no risco de rejeição e disfunção do órgão transplantado (MOURA; MATOS; SILVA, 2015).

4.1. ASPECTOS CLÍNICOS DO CMV

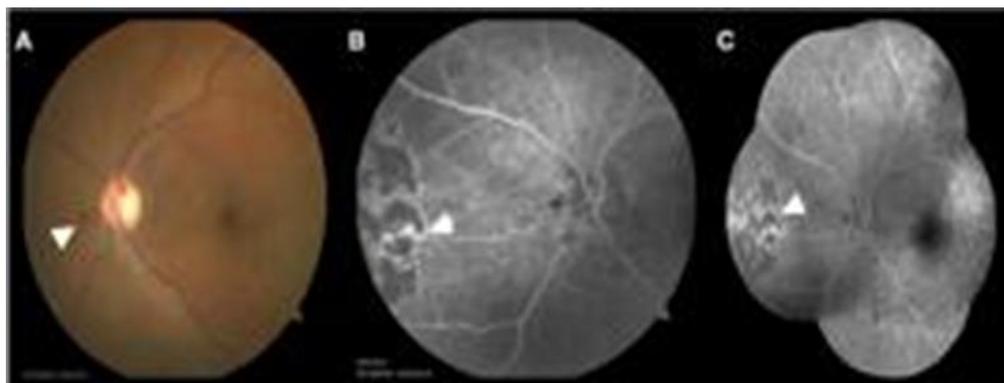
Nessa revisão de literatura foram identificados os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento da infecção pelo citomegalovírus (CMV) em

pacientes transplantados renais. Do ponto de vista clínico, o citomegalovírus pode apresentar-se como uma infecção assintomática ou como uma doença com dois espectros diferentes como uma síndrome viral geral ou uma doença invasiva. Os sintomas da infecção por CMV constituem uma variedade de manifestações clínicas nos pacientes submetidos a transplantes renais. (SAADI *et al.*, 2013).

Um estudo realizado por Bhadauria e colaboradores em 2012 analisou 74 pacientes soropositivos que receberam órgãos de doadores também soropositivos para o CMV. Neste estudo, foram relatados diversos sintomas durante a infecção pelo CMV, incluindo mal-estar, febre, diarreia, mialgia, vômito, disfunção hepática, acometimento do trato gastrointestinal com esofagite, duodenite e pancreatite, além de alterações hematológicas, como leucopenia (redução no número de leucócitos) e trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue). (ABBOTT *et al.*, 2002; SAADI *et al.*, 2013).

O CMV tem a capacidade de infectar múltiplos órgãos e causar inflamações, como encefalite (Inflamação do cérebro), retinite (degradação da retina), esofagite (inflamação do esôfago) e outras, podendo comprometer o estado de saúde do paciente, levando o mesmo a óbito, caso não tenha as intervenções necessárias. (GREENLEE, 2022).

Figura 5: Retinografia e angiofluoresceinografia.



Exame feito após tratamento com antiviral ganciclovir.

Fonte: Silva (2021)

- A - Retinografia do olho esquerdo, observamos evidência de hemorragia intraretiniana.
- B - Lesão periférica ao nível da retina nasal, relacionado a uma cicatriz de uma lesão anterior.
- C - Angiofluoresceinografia de todo o fundo. Onde há presença de lesões de retinopatia diabética e uma possível cicatriz de retinite ao nível da retina nasal.

4.2. VIAS DE TRANSMISSÃO

A disseminação do vírus ocorre por várias rotas, incluindo saliva, urina, contato íntimo, transmissão durante a gravidez, amamentação, através do sangue e por meio de transplantes de órgãos e células hematopoiéticas. (STOWELL *et al.*, 2012).

A transmissão do citomegalovírus (CMV) por meio de transplante de órgãos é uma questão significativa e é observada em diversos tipos de enxertos, tais como fígado, coração, pulmão e rim. Isso ocorre porque o CMV, ao infectar um indivíduo com um sistema imunológico enfraquecido devido ao transplante e à terapia imunossupressora associada para prevenir a rejeição do órgão, pode levar a efeitos adversos diretos e indiretos. (SIMON; LEVIN, 2001)

Em pacientes receptores de transplantes, a infecção pelo citomegalovírus (CMV) pode se apresentar quando o doador do órgão estiver infectado com o CMV, o vírus pode ser transmitido para o receptor durante o transplante do órgão. Isso é especialmente relevante se o receptor não possuir imunidade prévia contra o CMV ou também quando o receptor pode já ter sido previamente infectado com o CMV, permanecendo o vírus latente e inativo no organismo. A imunossupressão necessária após o transplante pode levar à reativação do vírus latente no próprio receptor, resultando em infecção ativa pelo CMV. (MARCELIN *et al.*, 2014)

4.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da infecção por CMV pode ser feito por vários métodos, incluindo histopatologia, cultura celular, sorologia, antigenemia e métodos moleculares. A histopatologia consiste em identificar as alterações celulares típicas da infecção pelo

CMV, mas é menos sensível e necessita de uma biópsia, um procedimento invasivo, para coletar o tecido para análise (STORCH, 2000).

A PCR quantitativo para o citomegalovírus é uma técnica molecular altamente sensível e específica usada para detectar e quantificar a presença do DNA viral no sangue ou em outras amostras clínicas. Ele permite não apenas identificar a presença do vírus, mas também determinar a quantidade exata de material genético viral presente na amostra. Esse tipo de teste é realizado em laboratórios especializados e tem um papel importante no monitoramento da infecção por CMV, ajudando os médicos a avaliarem a eficácia do tratamento antiviral, a determinarem a duração do tratamento e a tomarem decisões clínicas apropriadas para o cuidado dos pacientes (TOO, 2003).

Os antígenos do citomegalovírus (CMV) são proteínas presentes na superfície do vírus. A antigenemia é útil para detectar a presença de antígenos do CMV, indicando a replicação ativa do vírus no organismo. O teste de antigenemia auxilia na identificação precoce da infecção ativa por CMV, possibilitando intervenções terapêuticas adequadas para controlar a replicação do vírus e prevenir complicações graves associadas à infecção (BALDANTI; LILLERI; GERNA, 2008).

Um aspecto crucial no diagnóstico da infecção pelo CMV em pacientes imunocomprometidos é a avaliação da quantidade de vírus presente no plasma e em outros fluidos corporais. A análise da carga viral permite identificar pacientes com maior probabilidade de desenvolver doença causada pelo vírus e também é essencial para monitorar a eficácia do tratamento (BRENNAN, 2011; TOYODA *et al.*, 1997; ROBERTS *et al.*, 1998).

A técnica de antigenemia, embora seja mais rápida e sensível do que métodos tradicionais, como a cultura convencional, apresenta algumas desvantagens quando comparada à PCR. Entre elas, destacam-se a menor sensibilidade na detecção de infecções em estágio inicial, a exigência de processamento imediato da amostra, a demanda por mais tempo e a necessidade de pessoal qualificado para execução, não sendo um procedimento automatizado. (CALIENDO *et al.*, 2000).

4.4 ESTIMATIVA DA INFECÇÃO NO PÓS TRANSPLANTE

Cerca de 80% das pessoas que recebem um rim transplantado enfrentam algum problema de infecção no primeiro ano após o procedimento. Outros fatores que aumentam o risco de infecções após o transplante variam de acordo com as condições sociais, econômicas e de higiene da população estudada (SOUSA, *et al.*, 2010).

No âmbito do programa de transplante renal do Hospital Israelita Albert Einstein, foram avaliados 209 pacientes que passaram por transplantes renais com doadores falecidos de maneira contínua ao longo de um período de dez anos. Todos os pacientes foram submetidos à indução com timoglobulina, um agente imunossupressor, o que significa que estavam sob risco de contrair infecções. Apenas 11,5% dos receptores não apresentaram anticorpos IgG contra o CMV antes do transplante (MOURA; MATOS; SILVA, 2015).

Requião-Moura, Matos e Pacheco-Silva (2015) verificaram que a taxa de ocorrência de infecção por citomegalovírus entre esses pacientes foi de 63,4%. Quando comparamos as características dos pacientes que adquiriram a infecção com aqueles que não, esses autores notaram que apenas uma maior duração do período de isquemia a frio nos que adquiriram a infecção ($22,9 \pm 5,7$ em comparação com $21,2 \pm 5,9$ horas; $p=0,03$). O período até o diagnóstico da infecção foi de $45,0 \pm 15,6$ dias, e 11 pacientes evoluíram após 3 meses do transplante, resultando em uma taxa de infecção tardia de 7,3% (Figura 6).

Em relação a apresentação clínica, 43,7% dos pacientes tiveram infecção e 52,3% desenvolveram doença, com 9,3% destes apresentando um quadro de doença invasiva. O diagnóstico foi estabelecido com uma média de $80,0 \pm 136,0$ células infectadas na antigenemia para o pp65. Em 55,8% dos pacientes, ocorreu um único episódio de infecção; houve pelo menos uma recuperação em 33,3%; e mais de uma recuperada em 10,9% (Figura 7) (MOURA; MATOS; SILVA, 2015).

Figura 6: características clínicas de 209 receptores de transplante com doador falecido, de acordo com a infecção pelo citomegalovírus, no Programa de Transplante do Hospital Israelita Albert Einstein

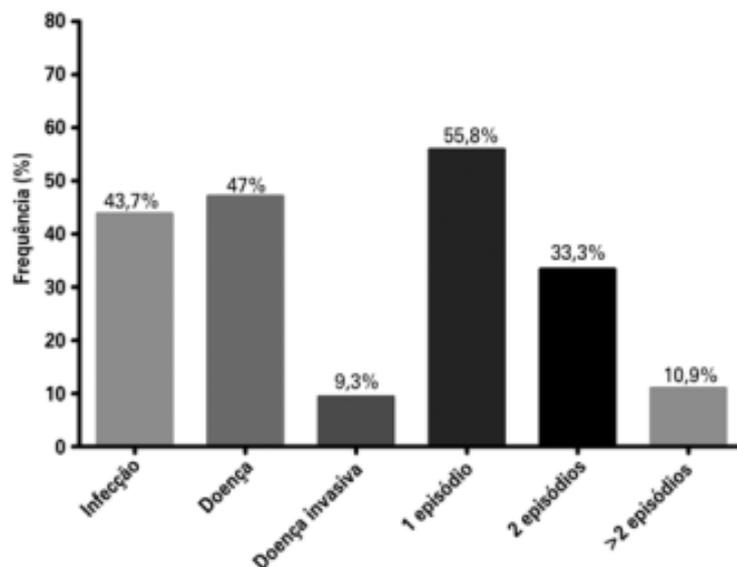
Tabela 1. Características clínicas de 209 receptores de transplante com doador falecido, de acordo com a infecção pelo citomegalovírus, no Programa de Transplante do Hospital Israelita Albert Einstein

Variáveis	Total (n=209)	CMV positivo (n=145)	CMV negativo (n=64)	Valor de p
Idade (anos)	45,4±13,6	45,6±14,2	45,1±12,2	0,48
Receptor masculino (%)	54,5	55,9	52,9	0,90
Tempo em TSR (meses)	56,5±43,4	58,0±44,3	53,0±41,4	0,48
IgG-CMV negativo (%)	11,5	12,6	9,4	0,97
Título IgG-CMV positivo (U/mL)	58,4±66,9	59,7±70,1	55,2±59,0	0,55
Mismatches (n)	2,8±1,4	2,9±1,4	2,8±1,4	0,65
Idade do doador (anos)	38,8±13,3	39,9±13,3	36,3±13,1	0,07
Doador masculino (%)	53,1	55,2	48,5	0,64
Tempo de isquemia fria (horas)	22,4±5,8	22,9±5,7	21,2±5,9	0,03
Doses de timoglobulina (n)	5,3±2,9	5,3±2,9	5,3±2,9	0,93
Tacrolimo (%)	76,1	80	69,1	0,56
Ciclosporina (%)	20,6	17,9	25	0,36

TSR: terapia de substituição renal; CMV: citomegalovírus.

Fonte: Moura; Matos; Silva (2015)

Figura 7: Apresentação clínica e necessidade de retratamento da infecção pelo citomegalovírus no Programa de Transplante de Rim do Hospital Israelita Albert Einstein.



Fonte: Moura; Matos; Silva (2015)

4.5 ANTIVIRAL GANCICLOVIR

Os medicamentos antivirais são formulados para combater infecções viral. Eles funcionam inibindo o processo de replicação e propagação do vírus no corpo. Os antivirais são utilizados para tratar diversas enfermidades de origem viral, como o HIV, herpes, influenza, hepatites virais, entre outras. Sua aplicação visa controlar os sintomas, reduzir a duração da infecção e, em circunstâncias específicas, prevenir a transmissão do vírus para outros indivíduos (KRAMER, 2023).

O ganciclovir é recomendado para o tratamento específico de infecções por citomegalovírus em pacientes imunocomprometidos, o que inclui pacientes que passaram por transplantes de órgãos. Além disso, a terapia tem o objetivo reduzir doenças relacionadas ao citomegalovírus. Esse medicamento age inibindo a replicação do vírus, interferindo em seu processo de reprodução (HODSON; LADHANI, 2013).

A administração do ganciclovir pode ser por via intravenosa durante 14 a 28 dias. Casos graves podem ser tratados com Valganciclovir, que é um precursor do ganciclovir, isso significa que o valganciclovir é convertido em ganciclovir dentro do organismo, após a administração do medicamento. O processo de conversão ocorre principalmente no fígado, através de uma enzima chamada esterases. (MOURA; MATOS, 2015).

Ao testar a viremia utilizando a antigenemia, recomenda-se continuar o tratamento durante 1 semana após um teste negativo, uma vez que a PCR permanecerá positiva durante este período. Já os pacientes com doença invasiva necessitam de tratamento por 21-28 dias. (MOURA; MATOS, 2015.)

5. CONCLUSÃO

O presente artigo revisou de forma esclarecedora e concisa o vírus do citomegalovírus bem como as suas principais vias de transmissão, resistência, antivirais mais utilizados, monitorização imunológica e uma estimativa da infecção. O estudo possibilitou a compressão de diversos casos, e foram citados dados usados em pesquisas e artigos, com base na doença e em seu tratamento.

Foi verificado que com o uso inadequado de medicamentos, seja por uma dosagem menor, ou maior pode ser prejudicial para o paciente em tratamento pós transplante, podendo vir a comprometer o enxerto e levar até mesmo a óbito. Portanto, é de extrema importância o estudo sorológico, até antes mesmo do doador receber o novo rim, podendo verificar a janela imunológica dos mesmos.

O paciente transplantado precisa receber doses de imunossupressores, que faz com que seu sistema imunológico fique enfraquecido, levando o mesmo a ter sérios problemas futuros, por isso precisa de uma atenção maior, e é de extrema importância o acompanhamento médico, para que o mesmo venha a ter uma qualidade de vida melhor, pós transplante renal. Compreendemos que todo cuidado é necessário.

REFERÊNCIAS

ANDRADE L.G.M. Protocolo clínico de utilização de imunossupressão em transplante renal. **Hospital das clinicas da faculdade de medicina de Botucatu-UNESP**, 2013. Disponível em: <https://hcfmb.unesp.br/wp-content/uploads/2023/09/PRC-UTR-001-Protocolo-Clinico-de-Uso-de-Imunossupressao-em-Transplante-Renal.pdf>. Acesso em 27 de agosto de 2023.

ARNOLD J; LEVINE L. W. ENQUIST. História de Virologia – BMM 0586, 2007. **Fields Virology 5a edição – 200**. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5757425/mod_resource/content/1/Apostila_Aula%231_comp_91pg.pdf. Acesso em: 29 de setembro de 2023.

ABBOTT K.C; HYPOLITE I.O; VIOLA R; POROPATICH R.K; HSHIEH P; CRUESS D; HAWKES C.A; AGODOA L.Y. **Hospitalizations for cytomegalovirus disease after renal transplantation in the United States**. Ann Epidemiol. 6:402–409, 2002. disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12160599/>. Acesso em: 28 de agosto de 2023.

AZEVEDON L.S; PIERROTTI L.C; ABDALA E; COSTA S.F; STRABELLI T.M; CAMPOS S.V. *et al.* **Cytomegalovirus infection in transplant recipients**. Clinics. 70(7):515-523, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26222822/>. Acesso em: 30 de agosto de 2023.

BALDANTI F; LILLERI D; GERNA G. **Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients**. Journal Clin Virol 41: 237, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18203657/>. Acesso em: 01 outubro de 2023.

BRENNAN D.C; LEGENDRE C; PATEL D; MANGE K; WILAND A; MCCAGUE K; SHIHAB F.S. Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in de novo renal transplants: pooled analysis of three clinical trials. **Am Journal Transplant**. 11:2453-62, 2011 disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1600613522281623>

CALIENDO A.M; GEORGE K.S; KAO S.Y; ALLEGA J; TAN B.K; FONTAINE R.L; BUI L; RINALDO C.R. Comparison of Quantitative Cytomegalovirus (CMV) PCR in Plasma and CMV Antigenemia Assay: Clinical Utility of the Prototype AMPLICOR CMV MONITOR Test in Transplant Recipients. **Journal of Clinical Microbiology**, p. 2122–2127, 2000. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/12483213_Comparison_of_quantitative_cytomegalovirus_CMV_PCR_in_plasma_and_CMV_antigenemia_assay_clinical_utility_of_the_prototype_AMPLICOR_CMV_MONITOR_test_in_transplant_recipients

CROUGH T; KHANNA R. Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside, 2016 Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/cmr.00034-08> Drew WL. **Cytomegalovirus in Cecil Medicine 25 th edition**. Acesso em: 01 de setembro de 2023.

HODSON, E. M.; LADHANI M.; WEBSTER A.C.; STRIPPOLI G. F. M.; CRAIG J.C. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 28, n. 2, 2013.

JUNQUEIRA, J.J.M; SANCHO, T. M.; SANTOS, V.A. Citomegalovírus: Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento. **NewsLab** - edição 86, 2008.

LOPES, S. E ROSSO, S. Biologia, 2010. São Paulo: Saraiva.

LAURA D. KRAMER. Considerações gerais sobre infecções virais, 2023. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/ptbr/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/considera%C3%B5es-gerais-sobre-infec%C3%A7%C3%B5es-virais/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-infec%C3%A7%C3%B5es-virais>. Acesso em: 05 de novembro de 2023.

FORTERRE P; PRANGISHVILIA, D. Current Opinion in Virology Volume 3, 2013. 5ª edição, pp.558–565

GREENLEE J.E. **Encefalite**, 2022. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-cerebrais,-da-medula-espinal-e-dos-nervos/infec%C3%A7%C3%B5es-no-c%C3%A9rebro/encefalite>. Acesso em: 30 de novembro de 2023.

GOODRUM F. Human Cytomegalovirus Latency: Approaching the Gordian Knot, 2016. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-virology-110615-042422>. Acesso em: 30 novembro de 2023.

GRANATO C. A problemática da infecção pelo citomegalovírus em pacientes imunodeprimidos, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842001000300001>. Acesso em 30 de novembro de 2023.

MARCELIN J.R., BEAM E., RAZONABLE R. Cytomegalovirus infection in liver transplant recipients: Updates on clinical management, 2014. **World Journal Gastroenterol. August 21; 20(31): 10658-10667**. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/coretip/v20/i31/10658.htm>. Acesso em 23 de setembro de 2023.

MOCARSKI E.S; SHENK T; PASS R.F. Cytomegaloviruses, 2006. **Fields virology, 5 edition**. Edited by: Knipe DM, Howley PM. Philadelphia, PA, Lippincott Williams 2701-2772. Disponível em: <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=2284955>. Acesso em: 25 de setembro de 2023.

MENDES, I. C. M. **Tratamento de viremia de citomegalovírus em pacientes críticos com covid-19 é capaz de alterar desfechos**, 2022. Disponível em: <https://pebmed.com.br/tratamento-de-viremia-de-citomegalovirus-em-pacientes-criticos-com-covid-19-e-capaz-de-alterar-desfechos/>. Acesso em: 01 de agosto de 2023.

MURRAY, J. E. The first successful organ transplants in man, 2005. **Journal of the American College of Surgeons**, 200(1), 5–9. Disponível em: [10.1016/j.jamcollsurg.2004.09.033](https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2004.09.033). Acesso em: 25 de agosto de 2023.

MENDONÇA A. E.O; TORRES G.V; SALVETTI G.V; ALCHIERI J. C.; COSTA I. K. F. **Mudanças na qualidade de vida após transplante renal e fatores relacionados**, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1982-0194201400048>

MOURA L. R; MATOS A. C. C.; PACHECO-SILVA A. Infecção pelo citomegalovírus no transplante de rim: aspectos clínicos, manejo e perspectivas. **Einstein (São Paulo)**, v. 13, n. 1, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RW3175>. Acesso em: 04 de setembro de 2023

MADIGAN; MARTINKO; BENDER; BUCLEY; STHAL. Microbiologia de Brock 4^o edição, 2004. **New Jersey: Prentice-Hall**. Disponível em: https://www.academia.edu/49090835/Microbiologia_de_Brock_14a_Ed. Acesso em: 06 de setembro de 2023.

MYLONAKIS, E. *et al*. Combination on antiviral therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid-organ transplant recipient, 2002. **Clin Infect Dis**, v. **34**, p. **1337-41**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11981729/>. Acesso em: 25 de setembro de 2023.

PEREZ J. L. Resistance to antivirals in human cytomegalovirus: mechanisms and clinical significance, 1997. **Microbiologia**, v. **13**, n. **3**, p. **343-52**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9353754/>. Acesso em 26 de setembro de 2023.

PEREIRA F; AMORIM A. Brenner's Encyclopedia of Genetics, 2013. 2^a edição. pp. 566-568. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1006960>. Acesso em 25 de novembro de 2023.

SOUSA R. S.; GALANTA N. Z; BARBOSA D. A.; PESTANA J. O. M. **Incidência e fatores de risco para complicações infecciosas no primeiro ano após o transplante renal**, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/65gjMXhXcj59B7Kpy8w3Zpt/#> Acesso em: 10 de setembro de 2023.

SAADI M.I; YAGHOBI R; KARIMI M.H; GERAMIZADEH B; RAMZI M; ZAKERINIA M. Association of the co stimulatory molecule gene polymorphisms and active cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell transplant patients, 2013. **Mol Biol Rep.**, **40 (10):5833–4**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24057239/>. Acesso em: 10 de outubro de 2023.

SAFFERT R.T; PENKERT R.R; KALEJTA R.F. Cellular and viral control over the initial events of human cytomegalovirus experimental latency in CD34+ cells,2010. **Journal Virol**, **84:5594-5604**, Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2876595/>. Acesso em: 25 de setembro de 2023.

SHENK T; STINSKI F.M. Human Cytomegalovirus. Current Topics in Microbiology and Immunology, 2008 **Volume 325, 1 edition. Berlin: Springer** Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-77349-8_1. Acesso em: 25 de outubro de 2023.

SIA I.G; PATEL R. New Strategies for Prevention and Therapy of Cytomegalovirus Infection and Disease in Solid-Organ Transplant Recipients. **ClinMicrobiol**, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00019053-200321070-00002>. Acesso em: 24 de novembro de 2023.

SIMON D.M., LEVIN S. **Infectious complications of solid organ transplantations. Infect Dis Clin of North Am.** 15(2):521–49, 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/clin/a/jnNrLXtwwR6FhxMkLDdnrPQ/>. Acesso em: 28 de setembro de 2023.

SILVA F. *et al.* Retinite presumida por citomegalovírus tardiamente após

um transplante renal, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/BxWJP94myGBDpvrqZnHLzSc/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 01 novembro de 2023.

STORCH G.A. Viral infections in immunocompromised patients, 2000. **Diagnostic Virology, 1st Ed., pp 203–232.** Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21195305/>. Acesso em 28 de setembro de 2023.

STOWELL J.D; FORLIN-PASSONI D; DIN E; RADFORD K.; BROWN D; WHITE A; BATE S.L; DOLLARD S.C; BIALEK S.R; CANNON M.J; SCHMID D.S. **Cytomegalovirus survival on common environmental surfaces: opportunities for viral transmission**, 2012. *J. Infect. Dis.*, 205:211–214. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3276241/>. Acesso em 27 de Novembro de 2023.

SULLIVAN V. *et al.* A point mutation in the human cytomegalovirus DNA polymerase gene confers resistance to ganciclovir and phosphonylmethoxyalkyl derivatives, 1993. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 37, n. 1, p. 19-25. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8381637/>. Acesso em 28 de novembro de 2023.

SANTOS M.P.; MORAIS M.P.L.A; FONSECA D.D.D; FARIA A.B.S; SILVA I.H.M; CARVALHO A.A.T; LEÃO J.C. Herpesvírus humano: tipos, manifestações orais e tratamento, 2012. *Odontol. Clín.-Cient. (Online)*. vol.11, n.3, pp. 191-196. ISSN 1677-3888.

TOO, H. P. Real time PCR quantification of GFR-2 alternatively spliced isoforms in murine brain and peripheral tissues, 2003. **Molecular Brain Research, Amsterdam, v.114, p.146-154.** Disponível em: https://www.thermofisher.com/br/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcrassays.html?gclid=CjwKCAiA1fqrBhA1EiwAMU5m_6awbl_iGPD_fx4pltdYBHKUdfwQIs3xsAj_K0iuChu5c4vxBF9KxoC1nEQAvD_BwE&cid=gsd_pcr_sbu_r07_co_cp1491_pjt9622_gsd00000_0se_gaw_rs_pur_&ef_id=CjwKCAiA1fqrBhA1EiwAMU5m_6awbl_iGPD_fx4pltdYBHKUdfwQIs3xsAj_K0iuChu5c4vxBF9KxoC1nEQAvD_BwE:G

s&s_kwcid=AL!3652!3!606132915548!p!!g!!real%20time%20pcr%20assay!17574808973!139287697578&gad_source=1. Acesso em 25 de setembro de 2023.

VIAL T; DESCOTES J. **Medicamentos imunossupressores e câncer**, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12581698/>. Acesso em: 30 de agosto de 2023.

KAYE K. M. **Infecção por citomegalovírus (CMV) (Doença por inclusão citomegálica)**, 2021. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/herpes-v%C3%ADrus/infec%C3%A7%C3%A3o-por-citomegalov%C3%ADrus-cmv>. Acesso em: 28 de agosto de 2023.

KORMAN S. N. J. *et al.* Livro de Virologia, 2014. Ed. Elsevier brasil. disponível em: [https://books.google.com.br/books?hl=ptBR&lr=&id=pp3qBQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=\(KORSMAN,+2014\).&ots=Plcpq9glx9&sig=p2A7_qlOml8bgdSFivCJH1LHyvM#v=onepage&q=\(KORSMAN%2C%202014\).&f=false](https://books.google.com.br/books?hl=ptBR&lr=&id=pp3qBQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=(KORSMAN,+2014).&ots=Plcpq9glx9&sig=p2A7_qlOml8bgdSFivCJH1LHyvM#v=onepage&q=(KORSMAN%2C%202014).&f=false). Acesso em: 30 de novembro de 2023.

FRANCO R. F; MONTENEGRO R.M; MACHADO A.B.M.P; PARIS F; MENEZES D.S; MANFRO R.C. Evaluation of diagnostic tests for cytomegalovirus active infection in renal transplant recipients, 2017. **Hospital de Clínicas de Porto Alegre**. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/hbqRQtfgrZF8GsBvCtqqMc/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 28 de agosto de 2023.