

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR CITOMEGALOVIRUS NO
BRASIL E NA REGIÃO METROPOLITANA DE MANAUS**

REGINALDO SILVA DOS SANTOS

MANAUS

2017

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

REGINALDO SILVA DOS SANTOS

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR
CITOMEGALOVIRUS NO BRASIL E NA REGIÃO
METROPOLITANA DE MANAUS**

Dissertação apresentada para
qualificação no Programa de Pós-Graduação
em Ciências Farmacêuticas da Universidade
Federal do Amazonas, como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre em
Ciências Farmacêuticas, área de concentração
Vigilância em Saúde e Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Tolentino Silva

Co-Orientador: Prof. Dr. Gemilson Soares Pontes

MANAUS

2017

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

S237p Santos, Reginaldo Silva dos
Prevalência da Infecção por Citomegalovírus no Brasil e na
Região Metropolitana de Manaus / Reginaldo Silva dos Santos.
2017
104 f.: il. color; 31 cm.

Orientadora: Marcus Tolentino Silva
Coorientadora: Gemilson Soares Pontes
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -
Universidade Federal do Amazonas.

1. Citomegalovírus. 2. Prevalência. 3. Revisão Sistemática. 4.
Brasil. 5. Região Metropolitana de Manaus. I. Silva, Marcus
Tolentino II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS NO BRASIL E NA REGIÃO METROPOLITANA DE MANAUS

REGINALDO SILVA DOS SANTOS

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas.

Prof. Dr. Emerson Silva Lima

Coordenador do PPGCF

Apresentada perante a banca examinadora composta pelos professores:

Prof. Dr. Marcus Tolentino Silva (UFAM) – Presidente

Prof^a. Dr^a. Adriana Gonçalves Daumas Pinheiro Guimarães - Membro (Nilton Lins/AM)

Prof^a. Dr^a. Nazaré Maria de Albuquerque Libório Kimura (UFAM)

Manaus, 20 de dezembro de 2017

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a minha esposa Mônica Silva e aos meus filhos Lucas e Geovanna, que foram fundamentais na minha jornada.

Aos meus pais, Divo e Maria, que já não estão presentes entre nós, mas sim descansando no Senhor.

Aos meus irmãos Maurício, Marcos, Jorge e Rosane, que mesmo distantes sempre oraram pela minha família.

A minha sogra Dulce Maria, que sempre me incentivou a fazer o mestrado.

Ao meu amigo de trabalho Mata, que se desdobrava no setor para que eu pudesse estar presente em todas as aulas do curso.

Ao amigo Zanair, que me acompanhou desde a matrícula até a defesa, mostrando sempre que eu seria capaz de realizar este sonho.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Amazonas pela oportunidade de realizar o mestrado.

Aos Docentes e Discentes do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas por me aceitarem como mestrando.

Aos Docentes e Discentes do Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada – PPGIBA e do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia-PPGRACI na realização das disciplinas optativas.

Ao coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Dr. José Neto que com grande empatia e sensibilidade me apoiou no momento muito difícil da minha chegada ao curso.

Ao meu co-orientador Dr. Gemilson Soares Pontes que com muito profissionalismo e dedicação, supervisionou as análises realizadas no laboratório de virologia do INPA, permitindo-me o privilégio de poder compartilhar o seu elevado grau de conhecimento.

E o que dizer ao meu orientador, Dr. Marcus Tolentino Silva? Obrigado pela paciência, pelo incentivo, pela força e principalmente pelo carinho. Agradeço a Deus de todo o coração por ter colocado uma pessoa especial, extremamente inteligente, e com grande capacidade de me trazer paz na correria de todos os desafios.

Confia ao Senhor as tuas obras, e os teus desígnios serão estabelecidos.

Provérbios 16.3

RESUMO

Introdução: O citomegalovírus (CMV) ou herpesvírus – 5 (HHV-5) é um herpesvírus humano, e é uma infecção comum em todo o mundo, principalmente em regiões pobres sem saneamento e com condições inadequadas de higiene. Ele é um vírus envelopado e tem o maior genoma entre os vírus que infectam espécies animais.

Objetivo: Estimar a prevalência da infecção por citomegalovírus no Brasil e na Região Metropolitana de Manaus.

Métodos: Foram realizados dois estudos. Um estudo fez a revisão sistemática dos estudos publicados no Brasil que estimavam a prevalência da infecção por citomegalovírus. Outro estudo estimou a prevalência da infecção por citomegalovírus por meio de análise sorológica das imunoglobulinas IgG e IgM anti-CMV do sangue coletado de indivíduos residentes na Região Metropolitana de Manaus.

Resultados: Na revisão sistemática observou-se que a prevalência da infecção por citomegalovírus no Brasil foi 56% (IC 95% = 27-85%). O dado apresentou elevada heterogeneidade ($I^2 = 99,98\%$). O estudo de soroprevalência na Região Metropolitana de Manaus identificou uma prevalência de 89,5% de soropositividade para IgG e 1,9% para IgM.

Conclusão: A diferença encontrada na prevalência dos dois estudos sugere diferença nas populações estudadas. A infecção pelo citomegalovírus tende a ser mais comum na Região Metropolitana de Manaus do que em outros contextos brasileiros.

Palavras-Chave: Citomegalovírus, Prevalência, Revisão Sistemática, Brasil, Região Metropolitana de Manaus.

ABSTRACT

Introduction: The cytomegalovirus (CMV) or herpesvirus - 5 (HHV – 5) is a human herpesvirus, being a common infection around the world, mainly in poor regions without sanitation and proper hygiene conditions. It's an enveloped virus and also has the biggest genome between viruses that infect animal species.

Objective: To estimate the prevalence of the infection by cytomegalovirus in Brazil and in the Metropolitan Region of Manaus.

Methods: Two studies were made. A study conducted the systematic review of studies published in Brazil that estimated the prevalence of infection by cytomegalovirus. The other study estimated the prevalence of infection by cytomegalovirus through serological analysis of anti-CMV immunoglobulins IgG and IgM of the blood collected from individuals living in the Metropolitan Region of Manaus.

Results: It was observed on the systematic review that the prevalence of infection by cytomegalovirus in Brazil was 56%, (CI 95% 27-85%). The data showed a high level of heterogeneity ($I^2 = 99.98\%$). The study of seroprevalence in the Metropolitan Region of Manaus identified a prevalence of 89.5% of seroprevalence to IgG and 1.9% to IgM.

Conclusion: The difference founded in the prevalence of the two studies suggests a difference in the populations studied. The infection by cytomegalovirus tends to be more common in Metropolitan Region of Manaus than in other brazilian contexts.

Keywords: Cytomegalovirus, Prevalence, Systematic Review, Brazil, Metropolitan Region of Manaus.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do resultado da busca, seleção e inclusão dos estudos.....	47
Figura 2. Prevalência global de citomegalovírus nos estudos	48
Figura 3. Estudos com mensuração de IgG.....	48
Figura 4. Estudos com mensuração de IgM.....	49
Figura 5. Trabalhos que utilizaram ELISA como método diagnóstico.....	49
Figura 6. Trabalhos que utilizaram PCR como método diagnóstico.....	50
Figura 7. Relação entre a prevalência e o escore de qualidade.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	51
Tabela 2. Característica da amostra estudada e prevalência CMV por IgG e IgM.....	67
Tabela 3. Razões de prevalência do CMV por IgG.....	68

LISTA DE APÊNDICE E ANEXO

Apêndice A. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	76
Apêndice B. Questionário utilizado no inquérito.....	77
Apêndice C. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido II.....	95
Apêndice D. Inquérito epidemiológico.....	98
Apêndice E. Questionário aplicado em Presidente Figueiredo.....	100
Anexo A. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	101
Anexo B. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa II.....	103

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AIDS – Síndrome da imunodeficiência adquirida
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
CMV – Citomegalovírus
CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
D-/R– Doador de órgão negativo e receptor de órgão negativo
D+/R– Doador de órgão positivo e receptor de órgão negativo
ELFA – Ensaio imunoenzimático por fluorescência (do inglês: *Enzyme Linked Fluorescent Assay*)
ELISA – Ensaio imunoenzimático (do inglês: *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*)
FDA – Administração de comidas e remédios (do inglês: *Foodan Drug Administration*)
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
IgG– Imunoglobulina G
IgM – Imunoglobulina M
INPA – Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia
IV – Intravenoso
LCR – Líquido cefalorraquidiano
PCR – Reação de cadeia de polimerase
RN – Recém-nascido
SNC – Sistema Nervoso Central
TGO – Transaminase glutâmico-oxalacética
UFAM – Universidade Federal do Amazonas

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	15
1 INTRODUÇÃO.....	17
2 OBJETIVOS	20
2.1.OBJETIVO GERAL	20
2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	21
3.1. A INFECÇÃO DE CITOMEGALOVÍRUS NO MUNDO E NO BRASIL.....	21
3.2 CONSEQUÊNCIAS À SAÚDE DECORRENTES DA INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS	23
3.3 MANEJO CLÍNICO DA INFECÇÃO PELO CITOMEGALOVÍRUS	25
3.4. MÉTODOS DE DETECÇÃO DO CITOMEGALOVÍRUS	29
3.5. REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DE PREVALÊNCIA.....	30
3. 6. INQUÉRITOS EM SAÚDE DE BASE POPULACIONAL	32
4. ARTIGO 1 – PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS NO BRASIL: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.	35
4.1. RESUMO.....	35
4.2. INTRODUÇÃO	37
4.3 MÉTODOS	38
4.3.1 Critérios de elegibilidade.....	38
4.3.2 Fontes de informação e estratégia de busca	38
4.3.3 Seleção dos estudos e extração dos dados.....	38

4.3.4 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos	39
4.3.5 Análise dos dados	39
4.4 RESULTADOS	41
4.5 DISCUSSÃO	45
4.6 FIGURAS E TABELAS.....	47
5 ARTIGO 2 – SOROPREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS NA REGIÃO METROPOLITANA DE MANAUS: INQUÉRITO	
SOROEPIDEMIOLÓGICO	52
5.1 RESUMO.....	54
5.2. INTRODUÇÃO	56
5.3. MÉTODO	57
5.3.1 Tipo de estudo	57
5.3.2 Contexto	57
5.3.3 Participantes	58
5.3.4 Variáveis.....	59
5.3.5 Método Estatístico.....	60
5.3.6 Aspectos éticos	61
5.5 RESULTADOS	62
5.5.1 Características da amostra	62
5.5.2 Resultado principal.....	62
5.5.3 Fatores associados à prevalência de citomegalovírus	62
5.6 DISCUSSÃO	63
5.7 FIGURAS E TABELAS.....	67
6. CONCLUSÃO.....	69

7. REFERÊNCIAS	70
APÊNDICES	76
ANEXOS.....	101

APRESENTAÇÃO

A investigação da infecção pelo citomegalovírus (CMV) é relevante no contexto social. Apesar de ser assintomática em pacientes imunodependentes, é considerada a maior responsável por alterações congênitas em recém-nascidos, nos quais promove danos irreparáveis no sistema nervoso central (SNC), o que pode levar a morte.

Em pacientes imunodeprimidos, tais como portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), a doença se mostra extremamente agressiva, e pode evoluir para cegueira pela retinite viral. Estudos apontam que a infecção por CMV é a maior responsável pela rejeição no transplante de órgãos sólidos, acarretando várias complicações no paciente receptor, tais como: viremia assintomática e doença do tecido-invasiva.

O CMV é altamente prevalente em todo o mundo, apesar desta alta prevalência, trabalhos epidemiológicos ainda são escassos. Até o momento inexistem informações sobre a prevalência da infecção por este vírus no Amazonas e de modo agregado no Brasil.

Cabe ressaltar que a pesquisa do CMV está excluída nas recomendações de exames laboratoriais sugeridos na assistência pré-natal preconizada pelo Ministério da Saúde. Devido a isso, optou-se por elaborar uma revisão sistemática da literatura para mapear a prevalência da infecção por CMV no Brasil.

Este trabalho ajudará mapear o perfil da infecção em adultos residentes na Região Metropolitana de Manaus. A partir destas informações será possível propor medidas educativas e de intervenção para minimizar os riscos de contágio. Medidas socioeducativas podem advir após este estudo, tais como a orientação sobre higiene

pessoal e cuidados com aglomerações, por exemplo, de modo a minimizar a propagação do vírus e o estabelecimento da doença.

Optou-se por estruturar essa dissertação em dois artigos científicos. Para subsidiar a argumentação, elaborou-se um referencial teórico contendo revisão dos aspectos relacionados ao CMV, os procedimentos laboratoriais e os delineamentos executados.

Os dados sobre a prevalência esclarecerão melhor a epidemiologia desta infecção na região de Manaus e no Brasil. As autoridades serão direcionadas quanto a necessidade de programas locais de rastreamento da doença, assim como os profissionais de saúde terão subsidiados sobre a importância do diagnóstico precoce da infecção.

1 INTRODUÇÃO

O Citomegalovírus (CMV) ou herpesvírus-5 (HHV-5) é um vírus envelopado e que apresenta o maior genoma constituído de DNA dentre os que infectam as espécies animais (TOMTISHEN III, 2012). É considerado um dos mais importantes patógenos oportunistas, que comumente infectam pessoas de todas as idades, raças e grupos étnicos de diferentes contextos sociais, econômicos, culturais e geográficos (LOPO *et al.*, 2011). Como todo herpesvírus tem características especiais, que incluem a capacidade de estabelecer infecção latente assintomática e da capacidade ao longo da vida, para reativação da infecção e desenvolvimento de sintomas (FISHMAN, 2013).

O vírus tem ampla distribuição mundial, sem sazonalidade, e é transmitido pelo contato direto com líquidos biológicos (saliva, urina, sêmen, secreção vaginal, leite materno) de pessoas infectadas, via transplacentária (LANZIERI *et al.*, 2015) pela transfusão sanguínea ou transplante de órgãos (DE MATOS; MEYER; LIMA, 2011). Normalmente, na população em geral (imunocompetente) a infecção é assintomática, na qual assume características de um quadro semelhante à mononucleose infecciosa. O paciente apresenta-se com quadro febril prolongado, sensação de fraqueza, sudorese e, eventualmente hepatoesplenomegalia (VANCÍKOVÁ; DVORÁK, 2001). O vírus é mais conhecido por sua propensão de causar doenças em pacientes imunocomprometidos, especialmente em receptores de transplantes, pessoas que vivem com HIV/aids em estágio avançado e recém-nascidos infectados congenitamente (BOECKH; GEBALLE, 2011).

Considerada a infecção congênita mais comum nos países desenvolvidos, a infecção por CMV causa doenças graves em lactentes, como perda auditiva

neurossensorial e deficiência do desenvolvimento neurológico (VAN ZUYLEN et al., 2014). Em indivíduos com HIV/aids, a retina é o local mais comum de ação do CMV, na qual desenvolve retinite que acompanha um terço dos infectados durante toda a vida, e evolui para a cegueira (KEDHAR; JABS, 2007). A infecção é responsável pela monitorização constante no transplante de órgãos sólidos, uma vez que suas complicações são as mais frequentes após este procedimento (AZEVEDO et al., 2015), e estão associadas à rejeição do órgão transplantado (FISHMAN, 2013).

Dentre os métodos diagnósticos para infecção pelo CMV, existem três técnicas laboratoriais. A primeira inclui aquelas que pesquisam anticorpos ou seja (sorologia) para detecção de IgG e IgM específicas para CMV. A segunda compreende as proteínas virais, presentes na célula infectada como resultado da replicação viral (técnica de antigenia e imunohistoquímica). Por fim, técnicas que empregam a biologia molecular pela detecção do DNA viral pela reação de cadeia de polimerase (PCR) (“Congenital cytomegalovirus infection: Outcome and diagnosis”, 2005).

O estado imunológico do hospedeiro norteia os aspectos de tratamento. Em pacientes imunodependentes, recomenda-se apenas um tratamento sintomático, enquanto que em pacientes imunocomprometidos deve ser utilizada terapia antiviral e imunoterapia. Os antivirais mais utilizados são: ganciclovir, foscarnet, cidofir, valganciclovir e valciclovir (VANCÍKOVÁ; DVORÁK, 2001). O tratamento é comumente iniciado com valganciclovir para retinite em pessoas vivendo com HIV/aids. Em outras síndromes do tecido-invasiva, o foscarnet em doses ajustadas para a função renal é o mais indicado (TAN, 2014).

Estima-se que a prevalência em adultos no mundo varia de 40% na Europa a 100% nos países do terceiro mundo (PAWŁOWSKA; HALOTA, 2004), e é diretamente

proporcional ao status socioeconômico da população (PILLAY; GRIFFITHS, 1992). Estudos demonstram que a infecção é muito comum em mulheres em idade reprodutiva, com soroprevalência maior na América do Sul, África e Ásia, e menor na Europa Ocidental e Estados Unidos (CANNON; SCHMID; HYDE, 2010).

No Brasil, pesquisas de soroprevalência revelaram uma grande variação nas populações de estudo. Na cidade de Ribeirão Preto-SP encontrou-se 1% de positividade entre a população de recém-nascidos (MUSSI-PINHATA et al., 2009). Por outro lado, detectou-se 98% de prevalência na população adulta da cidade de Lages-SC (MATOS; MEYER; LIMA, 2010).

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Estimar a prevalência do citomegalovírus no Brasil e na Região Metropolitana de Manaus.

2.2. Objetivos Específicos

a – Examinar a prevalência de citomegalovírus em estudos realizados no contexto brasileiro.

b – Calcular a soroprevalência de citomegalovírus na Região Metropolitana de Manaus.

c – Identificar características sociais, econômicas e demográficas que influenciaram na prevalência do citomegalovírus em Manaus.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1. A infecção de citomegalovírus no mundo e no Brasil

O citomegalovírus (CMV) é um *Betaherpesvirus* humano tipo 5, que pertence a família *herpesviridae*, junto com o vírus Epstein-Barr, Herpes simples e Varicela-Zoster (TAYLOR, 2003). É um dos patógenos mais prevalentes em humanos e tem ampla distribuição mundial principalmente entre indivíduos adultos (MANICKLAL *et al.*, 2013). A infecção por este vírus apresenta prevalências mundiais que variam de 40 a 100% em pessoas adultas e relaciona-se à fatores socioeconômicos (PILLAY; GRIFFITHS, 1992). O CMV é conhecido por causar a mononucleose, que é acompanhada de visceromegalias, principalmente em pacientes imunocomprometidos, receptores de transplantes, pessoas que vivem com HIV/aids e recém-nascidos infectados congenitamente (BOECKH; GEBALLE, 2011).

Estudos demonstraram que a prevalência da doença por CMV é inversamente proporcional à condição socioeconômica da população mundial (CANNON; SCHMID; HYDE, 2010). Nos Estados Unidos, a prevalência em adultos varia entre 50 a 85%, enquanto que em Portugal a maior prevalência verificada foi 77% (LOPO *et al.*, 2011). Diversas pesquisas revelam que a prevalência da infecção por CMV é mais alta na América do Sul, África e Ásia, e menor na Europa Ocidental e nos Estados Unidos (CANNON; SCHMID; HYDE, 2010).

A transmissão da doença ocorre normalmente pelo contato direto entre os membros da mesma família, por ser altamente contagiosa através de fluidos corporais, e por via sexual (EMERY; GRIFFITHS, 1990). A prevalência também está relacionada ao comportamento sexual, visto que, no Reino Unido, foi verificado uma

soroprevalência de 80% entre homens homossexuais, enquanto que entre homens heterossexuais sexualmente ativos foi de 42% (PILLAY; GRIFFITHS, 1992).

A infecção por CMV é considerada ainda a causa mais comum de infecção congênita em todo o mundo, com taxas que variam de 0,2 a 2,2% (MARIN *et al.*, 2016). Nos países desenvolvidos esta prevalência ocorre em torno de 0,6%. Destas, 10% das crianças infectadas apresentam sinais e sintomas da doença no momento do nascimento (SWANSON; SCHLEISS, 2014). Estudos no Brasil demonstraram uma grande variação destes índices. Em Porto Alegre, por exemplo, existe uma baixa prevalência da infecção congênita 0,8% (MIURA *et al.*, 2006), ao contrário da alta frequência encontrada em recém-nascidos e lactentes na cidade de Ribeirão Preto, 2,6% (YAMAMOTO; FIGUEIREDO; MUSSI-PINHATA, 1999).

A identificação da infecção entre doadores de sangue é algo prioritário e preocupante, pois pacientes imunocomprometidos são os mais vulneráveis a desenvolverem doenças graves, por conta de transfusões sanguíneas (AHMED *et al.*, 2006). Estudos realizados em doadores de sangue apontam soroprevalência para CMV de 40 a 60% na Alemanha, 97,6% na Malásia, 93,2% em Gana (ZIEMANN; HENNIG, 2014 ;AHMED *et al.*, 2006 ;ADJEI; ARMAH; ARTER-OLAGA, 2006). No Brasil, um estudo realizado entre 636 doadores de sangue saudáveis na cidade de Salvador (BA), encontrou uma alta prevalência de 87,9% (MATOS; MEYER; LIMA, 2010).

Em pacientes transplantados a rejeição pode aparecer através de vários mecanismos, mas uma das causas mais frequentes de rejeição em transplantes renais é a infecção por citomegalovírus (JUNIE, 2016). Esse é considerado ainda, o agente patogênico viral mais comumente responsável pelo insucesso dos transplantes de fígado (LEE; RAZONABLE, 2010). O CMV pode afetar a função do enxerto, aumentar a

morbidade e mortalidade dos pacientes, desenvolver viremia assintomática, síndrome de CMV ou doença do tecido invasiva (RAMANAN; RAZONABLE, 2013).

O citomegalovírus caracteriza um sério problema de saúde pública, e é um grande desafio para os profissionais de saúde. A doença causa mortalidade e morbidade grave em recém-nascidos infectados congenitamente, doentes imunocomprometidos, principalmente receptores de órgãos e infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)(CHAKRAVARTI; KASHYAP; MATLANI, 2009). O vírus é responsável, ainda, pela reativação da infecção em pacientes não-imunossuprimidos, tais como trauma grave, sepse, queimaduras e “cirróticos”(JAIN; DUGGAL; CHUGH, 2011).

3.2 Consequências à saúde decorrentes da infecção por citomegalovírus

A infecção primária com CMV geralmente segue assintomática, mas o vírus estabelece persistência viral, característica esta comum a todos os herpesvírus (GOODRUM; CAVINESS; ZAGALLO, 2013). Após a infecção primária o vírus se torna latente em múltiplos órgãos, e pode mais tarde ser reativado durante uma desregulação grave do sistema imunológico (JAIN; DUGGAL; CHUGH, 2011). O equilíbrio das interações parasita-hospedeiro irá determinar a frequência e gravidade das infecções sintomáticas (FISHMAN, 2013).

Os sintomas decorrentes da infecção por CMV estão diretamente relacionadas à imunocompetência dos indivíduos infectados, fato que explica a frequência maior das doenças correlatas em recém-nascidos, transplantados e em pessoas que vivem com HIV/aids (SWEET, 1999). Em alguns casos, em torno de 7%, a infecção primária pelo CMV irá resultar em síndrome de mononucleose, com sintomas quase indistinguíveis

dos quadros induzidos por vírus Epstein-Barr (TAYLOR, 2003). Os sintomas incluem febre prolongada, faringite, linfadenopatia, petéquias, erupções cutâneas e, mais raramente, hepatoesplenomegalia, adenopatia e distúrbios gastrintestinais e do sistema nervoso (DUMITRA; CRIŞAN; PILAT, 2015;BRITO SEE, MOREIRA CAL ET AL., 2016).

Durante a gravidez, o CMV pode contaminar o feto após uma infecção materna primária ou recorrente, haja vista que é a infecção primária responsável pela maior taxa de transmissão da doença, assim como os danos associados a ela (REVELLO; GERNA, 2002). Assim o CMV é a principal causa dos retardos mentais e perdas auditivas nos países desenvolvidos (CHEERAN; LOKENSGARD; SCHLEISS, 2009). Estima-se que de 10% das crianças infectadas congenitamente apresentam sinais e sintomas da doença, que incluem perda auditiva neurossensorial, retardo mental, microcefalia, atraso no desenvolvimento, distúrbios convulsivos e paralisia cerebral (SWANSON; SCHLEISS, 2014).

Em indivíduos transplantados, o CMV é a causa mais frequente de rejeição por afetar a função do órgão transplantado, e por consequentemente aumentar a morbidade e mortalidade dos pacientes (RAMANAN; RAZONABLE, 2013). Esta condição ocorre principalmente entre 30 e 90 dias após o transplante, devido à reativação de uma infecção latente no órgão ou após uma infecção primária em pacientes soronegativos (PIERROTTI et al., 2015). Os pacientes que desenvolvem viremia assintomática, síndrome de CMV ou doença do tecido-invasiva, geralmente se apresentam com febre, neutropenia, em alguns pacientes linfadenopatia, hepatite e trombocitopenia associadas ao acometimento invasivo (LEE; RAZONABLE, 2010;RAMANAN; RAZONABLE, 2013).

A infecção por CMV pós-transplante, está ainda associada a uma síndrome de imunossupressão não específica, que é um fator para rejeição do enxerto, assim como infecções bacterianas e fúngicas (KANJ *et al.*, 1996). Estudos apontam que a pneumonite por CMV afeta mais de 20% dos receptores de transplante de pulmão. Apesar do tratamento, ela aumenta o risco para síndrome de bronquiolite obliterante e morte (SNYDER *et al.*, 2010). Em transplantados renais, o CMV afeta de maneira invasiva o trato gastrointestinal, o que induz a diarreia ou sangramento, e é considerado o maior responsável pelos quadros de pancreatite aguda (ARDALAN, 2012., LIU *et al.*, 2005).

3.3 Manejo clínico da infecção pelo citomegalovírus

Vários testes laboratoriais são utilizados para o diagnóstico do CMV. Os de baixo custo e aqueles com resultados mais rápidos são os preferidos. O ensaio imunoenzimático (ELISA) é mais utilizado para triagem populacional, e é útil na identificação de anticorpos na fase aguda (IgM) e crônica (IgG). A técnica mais sensível e específica para diagnóstico, porém de alto custo, é a Reação de Cadeia Polimerase (PCR) e a Reação de Cadeia Polimerase em Tempo Real (RT-PCR).

Na maioria das vezes, mesmo identificada a infecção por CMV, ela permanece assintomática, e regride por si só. Assim intervenções medicamentosas são desnecessárias. Algumas pessoas apresentam sintomatologia de mononucleose infecciosa, com febre, mal-estar, dores articulares, erupções cutâneas e cansaço. Estes sinais e sintomas tem evolução autolimitada.

O tratamento de alta toxicidade é baseado na administração de antivirais, sendo portanto realizado quando a infecção põe em risco a vida do paciente, ou a perda de visão em pacientes que vivem com HIV/aids. Por serem virustáticos, esses

medicamentos não curam o CMV, mas interrompem a evolução da doença causada. Atualmente são testados novos antivirais contra a infecção pelo CMV. Existem quatro fármacos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA): ganciclovir, valganciclovir, foscarnet e cidofir (BIRON, 2006).

O Ministério da Saúde, através do Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, aprovou e adotou o uso dos antivirais foscarnet e ganciclovir para o tratamento de retinite por CMV em portadores de HIV da seguinte maneira:

- Ganciclovir 5mg/Kg/dose, intravenoso (IV) (infusão por mais de 1 hora), 2 vezes ao dia, por 14 a 21 dias; manutenção: 6 mg/Kg/dose, IV, 1 vez ao dia, 5 vezes por semana, indefinitivamente;

Nos casos de intolerância ao ganciclovir:

- Foscarnet 60 mg/Kg, 3 vezes ao dia (infusão por mais de 2 horas), por 14 a 21 dias. Manutenção: 90 mg/Kg, IV, 1 vez ao dia, indefinidamente (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 1999)

O Grupo de Infecção em Transplante de Órgãos Sólidos da Escola Paulista de Medicina considera que, em pacientes transplantados, o tratamento levará em consideração aqueles com exame positivo (antigenia ou PCR quantitativo). Neste caso, serão tratados todos os pacientes sintomáticos, ou seja, com “síndrome de CMV” ou presença de sinais e sintomas de doença invasiva. Em alguns casos, o tratamento será individualizado, por exemplo na síndrome incompleta caracterizada apenas por febre e diarreia ou plaquetopenia e astenia (ONO, 2010).

Os pacientes transplantados assintomáticos apenas receberão tratamento, quando estiverem inseridos no grupo de risco. Este é caracterizado por todos que possuem sorologia negativa para CMV pré-transplante tais como: doador positivo e receptor

negativo (D+/R-), e doador e receptor negativos (D-/R-). Neste grupo são incluídos ainda todos que fizeram pulsoterapia com corticoides há até 3 meses, independente do número de células na antigenia ou do valor da carga viral no PCR quantitativo. O tempo mínimo de tratamento é de 14 dias, e prorrogável por mais uma semana após a primeira antigenia negativa ou suspenso imediatamente após PCR negativo (ONO, 2010).

A infecção congênita pelo CMV, definida também por doença de inclusão citomegálica, é transmitida intra-útero por via transplacentária. É possível a transmissão perinatal durante a saída do feto pelo canal de parto infectado ou pela amamentação (DE MATOS, 2016). Estudos demonstram que, a terapia com ganciclovir iniciada no período neonatal em crianças que têm comprometimento do SNC pela infecção, alcançou uma resposta terapêutica positiva evitando a perda da audição (KIMBERLIN *et al.*, 2017).

O Guia da Atenção à saúde do Recém-Nascido do Ministério da Saúde preconiza o uso de antivirais para o tratamento da infecção congênita ou perinatal, desde que o recém-nascido (RN) tenha infecção confirmada laboratorialmente e com evidências clínicas de alterações do sistema nervoso central (SNC), tais como: calcificações intracranianas, microcefalia, atrofia cortical, líquido cefalorraquidiano (LCR) anormal e/ou alteração auditiva (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2012).

De acordo com o Manual de Atenção à Saúde do Recém-Nascido, do Ministério da Saúde, nestas situações são adotados os seguintes esquemas:

a. "[...] Critério de inclusão para o tratamento:

- RN sintomáticos com evidências de envolvimento do SNC, incluindo calcificações, microcefalia, atrofia cortical, surdez neurosensorial, líquido anormal e coriorretinite.

- RN com quadro de síndrome *sepsis-like* viral, pneumonite intersticial por CMV, excluídas outras etiologias.

- Idade inferior a 1 mês do diagnóstico

b. Administração do medicamento:

- Ganciclovir, na dose de 8 a 12 mg/Kg/dia, de 12/12 horas, rediluído em soro fisiológico 0,9% ou soro glicosado a 5%, não ultrapassando 10 mg/ml, em infusão endovenosa lenta por 1 hora, durante seis semanas.

c. Contraindicações do medicamento ou modificações da dose em uso:

- Neutropenia (<500 células/mm³) e plaquetopenia (<50.000 /mm³): redução da dose para 4 a 6 mg/Kg/dia
- Creatinina sérica $> 2,0$ mg/dL

Se essas alterações persistirem por mais de uma semana ou piorarem, o medicamento deverá ser suspenso até a normatização dos parâmetros laboratoriais.

d. Controle laboratorial durante o tratamento:

- Hemograma completo com plaquetas, uréia e creatinina, transaminase glutâmica oxalacética (TGO), bilirrubina total e frações, nos dias 3, 5, 7, 10, 14, 17, 21, 28, 35, 42 e 49 do tratamento.
- Monitorização da virúvia: coleta de urina para isolamento viral e PCR nas semanas 1, 2, 4, 6, 8, 10 e 12.
- Líquor antes do início do tratamento e, se alterado, repetir no dia 42.[...]"

3.4. Métodos de detecção do citomegalovírus

O citomegalovírus pode ser detectado por quatro técnicas sorológicas descritas a seguir: método direto, método indireto, competição e sanduíche.

O *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), que em português equivale a ensaio imunoenzimático, utiliza anticorpos conjugados com enzimas, antígenos ou anticorpos ligados a um suporte sólido, com elevada sensibilidade. Este ensaio mede as alterações nas atividades enzimáticas proporcionais às concentrações de antígenos ou anticorpos envolvidos nas reações imunes subjacentes. O teste existe em muitas variantes e é preparado tanto para a detecção de anticorpos específicos de antígeno, como para medições quantitativas de inúmeras substâncias. As principais aplicações incluem avaliação diagnóstica de anticorpos relacionados com a doença, detecção de hormônios, citocinas e antígenos de patógenos comuns (PAULIE; PERLMANN, 2003).

No método ELISA indireto, as placas são pré-incubadas com os antígenos contra os quais se quer detectar a produção de anticorpos. Depois, procede-se a uma lavagem para retirar os antígenos não aderidos. Em seguida, adiciona-se a amostra (onde se pretende detectar um anticorpo específico) para uma segunda lavagem que objetiva adicionar o anticorpo marcado com enzima. Após uma terceira e última lavagem, adiciona-se o substrato e o cromógeno para, por fim, analisar a reação enzimática (PAULIE; PERLMANN, 2003).

Outra técnica é conhecida por ELISA de bloqueio ou competição. A presença de anticorpos é apresentada pela competição com um anticorpo específico (mono ou policlonal) dirigido contra o antígeno. O resultado é dado pela junção com um conjugado. A coloração aparecerá nos orifícios onde inexistem anticorpos, ou seja, a ausência de cor indica a presença de antígeno na amostra. A principal vantagem do

ELISA de competição é sua elevada sensibilidade às diferenças de composição em misturas complexas de antígenos, mesmo quando o anticorpo de detecção específico está presente em quantidades relativamente pequenas (GAN; PATEL, 2013).

Podemos destacar ainda o ELISA sanduíche, na qual neste método, o anticorpo para um antígeno específico chamado anticorpo de captura é, inicialmente, adsorvido no poço. Depois, a amostra como antígeno (soro, urina ou outra solução contendo o antígeno) é adicionada e se liga a esse anticorpo. Logo após, é adicionado outro anticorpo específico para o antígeno, e finalmente é acrescentado um terceiro anticorpo ligado a enzima. Essa enzima irá reagir com o substrato adicionado, gerando cor, cuja intensidade é proporcional a quantidade de antígenos presente (GAN; PATEL, 2013).

3.5. Revisão sistemática de estudos de prevalência

As revisões sistemáticas e meta-análises são as melhores estratégias para lidar com informações dispersas no meio científico. Elas analisam um tema em específico no intuito de obter uma síntese de evidências que contribuam para uma possível intervenção ao objeto estudado. Estas revisões trazem uma abordagem mais ampla de todo e qualquer estudo, que antes era limitado a diversos artigos científicos. Assim, uma análise mais abrangente gerará resultados mais úteis para a tomada de decisão (SWINGLER; VOLMINK; IOANNIDIS, 2003)

Essas análises servem de parâmetro na área da saúde, pois os clínicos obtêm conhecimentos do que acontece atualmente em sua área. As revisões proporcionam um auxílio constante nas práticas médicas a partir do que foi constatado e concluído nas meta-análises. Isso gera uma precisão maior na estatística da análise, já que o poder da investigação é mais ampliado (AKOBENG, 2005).

Quando as revisões sistemáticas surgiram não se obtinha a total confiança de que critérios científicos eram rigorosamente cumpridos, e isso era comprovado quando submetidos a avaliações. Essa falta de confiança nos critérios científicos devidamente cumpridos originou a criação de um guia de recomendação chamado QUORUM, (*Quality of Reporting of Meta-analyses*) (SENN *et al.*, 2000), que analisava as meta-análises em geral. Em 2009 este guia passou a se chamar PRISMA (*Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-Analyses*), já que a avaliação passou a se tratar não somente das meta-análises, mas também das revisões sistemáticas.

Com a mudança de QUORUM para PRISMA, vieram também mudanças nos critérios de avaliação, em que alguns foram mantidos e outros adicionados, conforme sua essencialidade. Também foram vistos os itens da avaliação que não eram essenciais, mas eram desejáveis, estes entraram como opcionais de acordo com cada caso. São 27 itens contidos na recomendação do PRISMA, que servem de guia para uma análise precisa e consistente nas revisões sistemáticas e meta-análises (MAY, 2005).

Também há um fluxograma de quatro etapas que solicita as informações da fase do processo de revisão. De início, é definida uma pergunta clara e objetiva sobre quais as intenções específicas de determinada análise. Logo após é feita uma busca aprofundada de todas as fontes que possam ser aplicadas ao estudo e que tenham algum impacto na conclusão. Estas fontes são revisadas e delas são selecionados os estudos que entrarão na revisão sistemática, de acordo com os itens contidos no PRISMA, seja para inclusão ou exclusão dos estudos na revisão (STEWART, 1995).

É importante destacar que, apesar de poder ajudar na avaliação da qualidade das revisões sistemáticas e meta-análises, o PRISMA não tem essa intenção. Guiá-las para obtenção de um resultado qualificado é o objetivo primordial. Podemos concluir que o

PRISMA fornece uma evolução cada vez maior na qualidade dos estudos científicos, que são a base para a manutenção da visão que se tem da ciência com o passar dos anos.

Revisões sistemáticas de estudos de prevalência são importantes para uma melhor descrição da distribuição geográfica e de tendências de uma doença estratégica em saúde pública. Há possibilidade de fazer estratificação em subgrupos para direcionar políticas e ações de planejamento, como realocação de recursos. Tais estudos são relevantes em contextos que existe elevada fragmentação de análises com pequeno tamanho da amostra e que seja inviável realizar um estudo nacional. Assim, entende-se que agrupar os estudos do CMV realizados no Brasil permitirá a identificação de padrões úteis para o gerenciamento de políticas públicas.

3. 6. Inquéritos em saúde de base populacional

Os inquéritos de base populacional são um método de pesquisa no qual os indivíduos são comunicados e entrevistados em suas próprias residências, selecionados por meio de técnicas de amostragem probabilística. Os entrevistadores devidamente treinados formam uma equipe para realizar a coleta de informações, de maneira pessoal, diretamente com o entrevistado, por telefone, meios eletrônicos ou correspondência (LAST, 2001).

Os dados provenientes dos sistemas de informação em saúde disponíveis são essenciais, mas insuficientes para atender às expectativas contemporâneas na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS). A insuficiência das fontes secundárias de informações enfatiza a necessidade de coletar dados primários por meio de inquéritos populacionais, para consolidar um sistema nacional de informações em saúde (FERNANDA; COSTA, 2008).

Os inquéritos populacionais têm algumas limitações. Por exemplo, o nível de agregação que é uma limitação importante a ser considerada. Este problema diz respeito a uma representatividade do inquérito em nível nacional, e essa ação não permite uma desagregação para níveis geográficos menores (YU et al., 2007).

Outro fator limitante dos inquéritos domiciliares são as recusas e os problemas operacionais de coleta que geram não respostas. O trabalho é comprometido quando respondentes e não respondentes são diferentes, em que as análises resultantes destes dados terão erros sistemáticos. Ressalta-se o fato da coleta de dados por informantes secundários, onde pessoas ausentes têm suas informações prestadas por outros moradores, induzindo conseqüentemente a um erro de pesquisa conhecido como “*proxy respondente*” (VIACAVA, 2002).

Embora os inquéritos sejam conduzidos por profissionais qualificados, uma parte da população entrevistada não confia na privacidade das informações fornecidas. Por conta dessa limitação, é necessário dispor de mecanismos que protejam os entrevistados de oportunistas, que queiram ter acesso ao banco de dados (KANAN, 2000).

Visto ainda como fator limitante, o tratamento dos dados necessita de um acompanhamento estatístico adequado. A divulgação precisa ponderar para que as análises considerem os relacionados ao processo amostral (DAMACENA, 2008).

Esses estudos proporcionam o alcance de informações sobre diversos aspectos do estado de saúde, como determinantes demográfico, sociais, econômicos e culturais da mesma. Podem-se ainda observar comportamentos relacionados à saúde que irão contribuir para o risco de desenvolvimento de doenças crônicas, tais como diabetes e hipertensão. Além de todas essas informações, os inquéritos em saúde de base

populacional permitem conhecer os múltiplos serviços e atividades de saúde oferecidas em determinada região (BERTI; BARROS, 2008)

4. ARTIGO 1 – PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS NO BRASIL: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.

4.1. Resumo

Introdução: O citomegalovírus (CMV) é um vírus oportunista que causa altos índices de mortalidade e morbidade em uma variedade de pacientes, especialmente recém-nascidos, transplantados e pessoas infectadas pelo HIV. O vírus apresenta uma disseminação mundial infectando de 40-100% dos adultos em todo o mundo, estando diretamente ligado ao *status* socioeconômico da população.

Objetivo: Estimar a prevalência da infecção por citomegalovírus no Brasil.

Métodos: Foi realizada a revisão sistemática de estudos de base populacional, através da pesquisa nas bases de dados da literatura Latino Americana e do Caribe (LILACS), National Library of Medicine (MEDLINE/VIA PUBMED), EMBASE e SCOPUS. Dois pesquisadores selecionaram os estudos, extraíram os dados e avaliaram a qualidade metodológica.

Resultados: Foram recuperados 252 artigos na busca, 15 foram incluídos na revisão. A prevalência agrupada da infecção por citomegalovírus no Brasil foi 56%, (IC 95% 27-85%). O dado apresentou elevada heterogeneidade (I^2 -99,98%).

Conclusão: A prevalência da infecção por citomegalovírus no Brasil foi considerada baixa, possivelmente por conta das diferenças encontradas na população e na metodologia dos estudos incluídos. Esta foi a primeira revisão sistemática que investigou dados sobre a prevalência de CMV na população brasileira, contribuindo

com importantes evidências clínicas e epidemiológicas para os gestores e profissionais de saúde.

Palavras-Chave: Citomegalovírus, Prevalência, Revisão Sistemática, Brasil.

4.2. Introdução

O citomegalovírus (CMV) é um membro da família do herpesvírus humano. Sua infecção atinge a maioria dos indivíduos no mundo, geralmente sem produzir manifestações sintomáticas (TAYLOR, 2003). Em pacientes imunocomprometidos, a infecção por CMV pode seguir um curso complicado, resultando em retinite, pneumonia, doenças intestinais ou outra doença específica do órgão infectado (SWEET, 1999).

A infecção primária pelo CMV pode ocorrer após contato pessoal, e é transmitida através de fluidos corporais ou verticalmente através da placenta, o que resulta em uma infecção congênita no feto (MANICKLAL *et al.*, 2013). Todos os membros da família *Herpesviridae* estabelecem latência em células infectadas, com o potencial ao longo da vida para reativação e produção de partículas virais infecciosas (GOODRUM; CAVINESS; ZAGALLO, 2013).

Nos Estados Unidos, estudos relatam uma prevalência em cerca de 60%, enquanto que na África e na América Latina as taxas variam de 80 a 100% (JOEL *et al.*, 2008). A prevalência desta infecção no Brasil ainda não é muito bem definida, embora existam alguns trabalhos realizados nos quais a prevalência variou conforme a população estudada.

O presente estudo tem como objetivo revisar sistematicamente a literatura sobre a prevalência da infecção por CMV no Brasil.

4.3 Métodos

4.3.1 Critérios de elegibilidade

Considerou-se como critério de inclusão todos os estudos feitos no Brasil que investigaram, como desfecho primário ou secundário, a prevalência de citomegalovírus, independentemente do sexo e da faixa etária dos indivíduos analisados. Não foram aplicados limites de data, idioma ou *status* de publicação. Foram excluídos os estudos em duplicidade e artigos de revisão.

4.3.2 Fontes de informação e estratégia de busca

As seguintes fontes de informação foram consultadas: Literatura Latino Americana e do Caribe (Lilacs), National Library of Medicine (Medline/via Pubmed), Embase e Scopus, com todos os artigos publicados sem intervalo de período. Para a busca foram utilizadas as palavras-chave: “prevalência”, “citomegalovírus” e “Brasil”, os quais foram definidos com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), bem como seus correspondentes na língua inglesa.

4.3.3 Seleção dos estudos e extração dos dados

Depois de avaliar títulos e resumos selecionados, dois revisores independentes avaliaram a elegibilidade dos potenciais textos completos, adquiridos pelas estratégias de busca com o auxílio do programa *Covidence* (<http://www.covidence.org>) um gerenciador de revisão sistemática. Discordâncias foram resolvidas por consenso.

Extraíram as seguintes informações dos artigos: nome do estudo, autores, ano da coleta de dados, cidade, estado, faixa etária, tamanho da amostra, prevalência do citomegalovírus, proporção de mulheres, determinação viral, técnica de detecção e características da população.

4.3.4 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Utilizou-se um instrumento validado de avaliação crítica (LONEY et al., 1998), o qual foi adaptado para determinar a qualidade dos artigos. Foram avaliados nove critérios: 1) amostra representativa para a população alvo; 2) participantes do estudo recrutados de forma adequada; 3) tamanho da amostra adequado; 4) descrição detalhada do estudo e cenário; 5) epidemiologia descritiva da condição estudada; 6) condição mensurada de forma confiável; 7) análises estatísticas apropriadas; 8) fatores de confusão identificados e contabilizados; 9) análise de subpopulações mediante critérios objetivos (LONEY et al., 1998).

Para cada critério atendido o estudo recebeu um ponto. Foram considerados estudos de alta qualidade aqueles com pontuação 7 e 8; moderada qualidade, 4 e 6 pontos; e de baixa qualidade, 0 e 3 pontos. A avaliação da qualidade não foi utilizada como critério de exclusão dos artigos, mas como parâmetro para o estudo da heterogeneidade.

4.3.5 Análise dos dados

O desfecho primário utilizado foi a prevalência de citomegalovírus, com o intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Foram estimadas as medidas sumárias para a população total, por região, ano, sexo, qualidade do estudo, técnica de detecção e determinação viral. Foi utilizado o software *Stata®*, *Statistical Software Package*, Versão 14.2 (*Stata Corp LP, College Station, Texas, EUA*) para agregar os resultados através de meta-análises a fim de determinar a estimativa global de prevalência do citomegalovírus. A meta-análise foi calculada usando um modelo de efeito randômico, ponderada pelo inverso da variância e a heterogeneidade foi avaliada pelo teste do Qui-

quadrado com significância de $p < 0,05$, no qual sua magnitude foi apurada pelo I-quadrado (I^2). Onde o I^2 é uma medida da porcentagem da variação global entre os resultados dos estudos atribuível à heterogeneidade dos mesmos. Um teste I^2 superior ou igual a 50% determina heterogeneidade significativa (PEREIRA; GALVÃO, 2014).

4.4 Resultados

Na **Figura 1** é apresentado o fluxograma do processo de seleção dos artigos. Foram obtidos um total de 252 referências na busca pelas quatro bases de dados. Destas, 67 eram duplicadas dentre os 185 artigos restantes, 164 foram excluídos após leitura do título e resumo da publicação. Dentre os 21 estudos selecionados para elegibilidade de texto completo, seis foram excluídos por terem população inadequada a pergunta de pesquisa. No total, 15 pesquisas foram consideradas elegíveis para a revisão sistemática.

As características dos estudos encontram-se na **Tabela 1**. A maior parte das pesquisas foi realizada na região Sudeste (onze), seguida pelas regiões Nordeste e Sul (dois em cada). Não foram encontrados estudos realizados nas regiões Norte e Centro-Oeste.

Os estudos tiveram seus dados coletados a partir de 1980. Apenas dois estudos fizeram a coleta de seus dados entre 1969 e 1974. A maior parte dos estudos recrutaram pacientes em hospitais e três partiram de alguma base populacional.

O tamanho da amostra variou de 75 até 8.047, sendo seis estudos realizados com até 195 indivíduos (FONSECA *et al.*, 2012; MACHADO *et al.*, 1991; MELLO *et al.*, 1996; MATOS; MEYER; LIMA, 2010; SPANO *et al.*, 2004; OLIVEIRA *et al.*, 2002; e SPANO *et al.*, 2002), e três acima de mil pessoas (LINHARES *et al.*, 1989; SOUZA *et al.*, 2010; e MUSSI-PINHATA *et al.*, 2009).

A faixa etária nos estudos variou entre 0 a 75 anos. Quatro estudos incluíram recém-nascidos (MELLO *et al.*, 1996; MACHADO *et al.*, 1991; MIURA *et al.*, 2006; e MUSSI-PINHATA *et al.*, 2009), um recrutou crianças (OLIVEIRA *et al.*, 2002), três envolveram adultos (MATOS; MEYER; LIMA, 2010; SOUZA *et al.*, 2010; e SPANO *et al.*, 2004) um avaliou recém-nascidos e adultos (YAMAMOTO; FIGUEIREDO;

MUSSI-PINHATA, 1999) um estudou adolescentes e adultos (SPANO *et al.*, 2002) , e cinco estudaram crianças, adolescentes e adultos (LINHARES *et al.*, 1989; AMAKU; MASSAD, 2001; CARVALHO *et al.*, 1976; FONSECA *et al.*, 2012 e SUASSUNA; LEITE; VILLELA, 1995).

Sete estudos informaram o sexo dos indivíduos participantes, os quais apresentaram uma proporção um pouco maior para o sexo feminino, em torno de 54,53%. Em oito investigações não foi possível obter esta informação.

As pesquisas apresentaram variações nas técnicas utilizadas para detectar a infecção pelo citomegalovírus. Houve predominância do Imunoensaio Enzimático (ELISA), utilizado em sete, seguido da Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), utilizada em três. Apenas uma investigação utilizou a técnica da Imunofluorescência Indireta, e outra associou esta técnica ao (PCR). Dois estudos utilizaram a técnica do Imunoensaio Enzimático Fluorescente (ELFA) associado ao (PCR). A qualidade dos estudos apresentou escore médio de 7 de 9 (com notas variando entre 2 e 8). Em nenhum estudo (100%) foi atendido o item 1 (amostra representativa para população alvo). Cinco pesquisas (33,33%) não atenderam o item 8 (identificação e contabilização de fatores importantes de confusão/subgrupos/diferenças). Dois estudos foram considerados de baixa qualidade metodológica.

Para análise da prevalência global dos artigos (**Figura 2**), foram incluídos os 15 estudos, e a medida combinada da prevalência foi 56% (IC 95% 27-85%). A maior prevalência foi encontrada no estudo de SOUZA et al., 2010 com 99% (IC 95% 98-99%) as menores nos estudos de FONSECA et al., 2003 e MUSSI-PINHATA et al., 2009 ambos com uma prevalência de 1% com intervalo de confiança variando de 1 a 3%. Os dados apresentaram uma alta medida de heterogeneidade (I^2) estimada em 99,98%.

Quanto ao método de mensurações biológicas, nos dez estudos que houveram mensuração de IgG (**Figura 3**), a medida combinada da prevalência foi 73% (IC 95%: 62-84%). A maior prevalência por estudo foi encontrada no estudo de SOUZA et al., 2010 com 99% (IC 95% 98-99%) e a menor no estudo de YAMAMOTO; FIGUEIREDO; MUSSI-PINHATA, 1999 com 34% (IC95% 30-38%). Os estudos que não realizaram a mensuração biológica de IgG, a medida combinada da prevalência foi 21% (IC 95%: 14-27%).

Nos trabalhos que há mensuração de IgM, no total de 8 (**Figura 4**), a medida combinada da prevalência foi 73% (IC 95% 60-86%). O estudo que apresentou maior prevalência foi de SOUZA et al., 2010 com 99% (IC 95% 98-99%). O estudo de MACHADO et al., 1991 teve a menor prevalência 31% (IC 95% : 22-40%). Contudo, as pesquisas que não realizaram a mensuração de IgM, obtiveram uma prevalência de 38% (IC 95% : 21-54%).

Sete estudos usaram a técnica de ELISA para as mensurações biológicas (**Figura 5**). A prevalência combinada foi 72% (IC 95% 60-84%), em que a maior foi encontrada no estudo de SOUZA et al., 2010 com 99% (IC 95% 98-99%) e a menor prevalência foi descrita no estudo de MELLO et al., 1996 com 44% (IC 95% 34-54%). As pesquisas que não usaram a técnica obtiveram uma prevalência de 43% (IC 95% : 18-68%).

A técnica do PCR foi realizada em seis estudos (**Figura 6**) e a medida combinada da prevalência do CMV foi 45% (IC 95% :16-73%). A maior prevalência foi encontrada no estudo de SPANO et al., 2002 com 98% (IC 95% : 93-99%) e as menores nos estudos de FONSECA et al., 2012 e MUSSI-PINHATA et al., 2009 ambos com prevalência de apenas 1%. As pesquisas que não usaram a técnica do PCR obtiveram a prevalência de 65% (IC 95% : 52-77%).

Uma última consideração a ser feita é a relação entre a prevalência e o escore de qualidade (**Figura 7**). É importante observar que há uma tendência de aumento da prevalência do CMV, a medida que aumenta a qualidade do estudo. O gráfico não é significativo, ou seja, a maior qualidade do estudo é independente da prevalência detectada.

4.5 Discussão

O presente estudo identificou que a prevalência combinada da infecção por citomegalovírus encontrada no Brasil foi 56%. Identificou-se elevada heterogeneidade entre os 15 estudos identificados na revisão, a qual não foi explicada pelos métodos de análise laboratorial e pela qualidade do estudo.

Algumas limitações devem ser levadas em consideração. Nossos achados revelaram variabilidade nos métodos empregados, como coleta dos dados, tipos de população estudada e nos resultados, o que dificultou o agrupamento estatístico. Outra limitação enfrentada refere-se ao processo da revisão sistemática, no qual restringiu-se a bases eletrônicas, impossibilitando a identificação de estudos não indexados.

Também são encontradas limitações importantes entre os estudos identificados. O sistema de amostragem não foi considerado adequado nos estudos, em que a amostra de conveniência foi a principal forma de seleção dos participantes. Além disso, cinco pesquisas não atenderam ao item de identificação e contabilização de fatores importantes de confusão, subgrupos ou diferenças. Dois dos 15 estudos foram considerados de baixa qualidade metodológica.

A prevalência encontrada na revisão sistemática está na margem esperada da prevalência mundial, de 40% a 100% (PILLAY; GRIFFITHS, 1992 e FANG et al., 2009). Por outro lado, identificou-se uma prevalência abaixo do esperado para a América Latina de 80 a 100% (DE JONG et al., 1998).

Dentre as características da população recrutada nos estudos identificados, destaca-se uma proporção importante de recém-nascidos. Tais pacientes possuem baixa prevalência de infecção por CMV, com taxas que oscilam de 0,2 a 2,2%, como relatado no estudo de MARIN et al., 2016. A inclusão do estudo de Ribeirão Preto que relatou

baixa prevalência em recém-nascidos e de maior tamanho amostral diminuiu a estimativa encontrada (MUSSI-PINHATA et al., 2009).

A única variável que poderia explicar parcialmente a baixa prevalência é a utilização da técnica do PCR, com sua maior especificidade e inexistência de falso positivo em condições ideais (ESPY et al., 2006). Em nossa análise os quatro estudos avaliados que utilizaram o PCR foram e caracterizados na maioria por recém-nascidos (MUSSI-PINHATA et al., 2009; FONSECA et al., 2012; MACHADO et al., 1991 e YAMAMOTO; FIGUEIREDO; MUSSI-PINHATA, 1999), e totalizaram cerca de 9.000 pacientes. Assim, é possível que esses estudos tenham subestimado a prevalência encontrada do CMV.

Por outro lado, observou-se uma alta prevalência do CMV nos estudos que realizaram a técnica de ELISA, com mensurações das imunoglobulinas IgG e IgM. Tais resultados associam-se a heterogeneidade da população desses estudos, composta na maioria por adultos. Além disso, há diferenças entre as prevalências encontradas nas técnicas de PCR, o que pode ser explicada pela fixação do complemento e cultura de células, que afetam a sensibilidade e a especificidade (SANTOS et al., 2000).

Esta revisão teve como objetivo sistematizar a prevalência da infecção por citomegalovírus no Brasil. Os resultados demonstraram a precariedade das pesquisas sobre prevalência da infecção conduzidas até o momento. Além disso, permitirá uma visão mais ampla da infecção em grupos de riscos, tais como: gestantes, crianças, imunodeprimidos e transplantados. Recomenda-se que estudos bem delineados sejam realizados para o direcionamento e execução de ações de intervenção e promoção da saúde.

4.6 Figuras e tabelas

Figura 1. Fluxograma do resultado da busca, seleção e inclusão dos estudos.

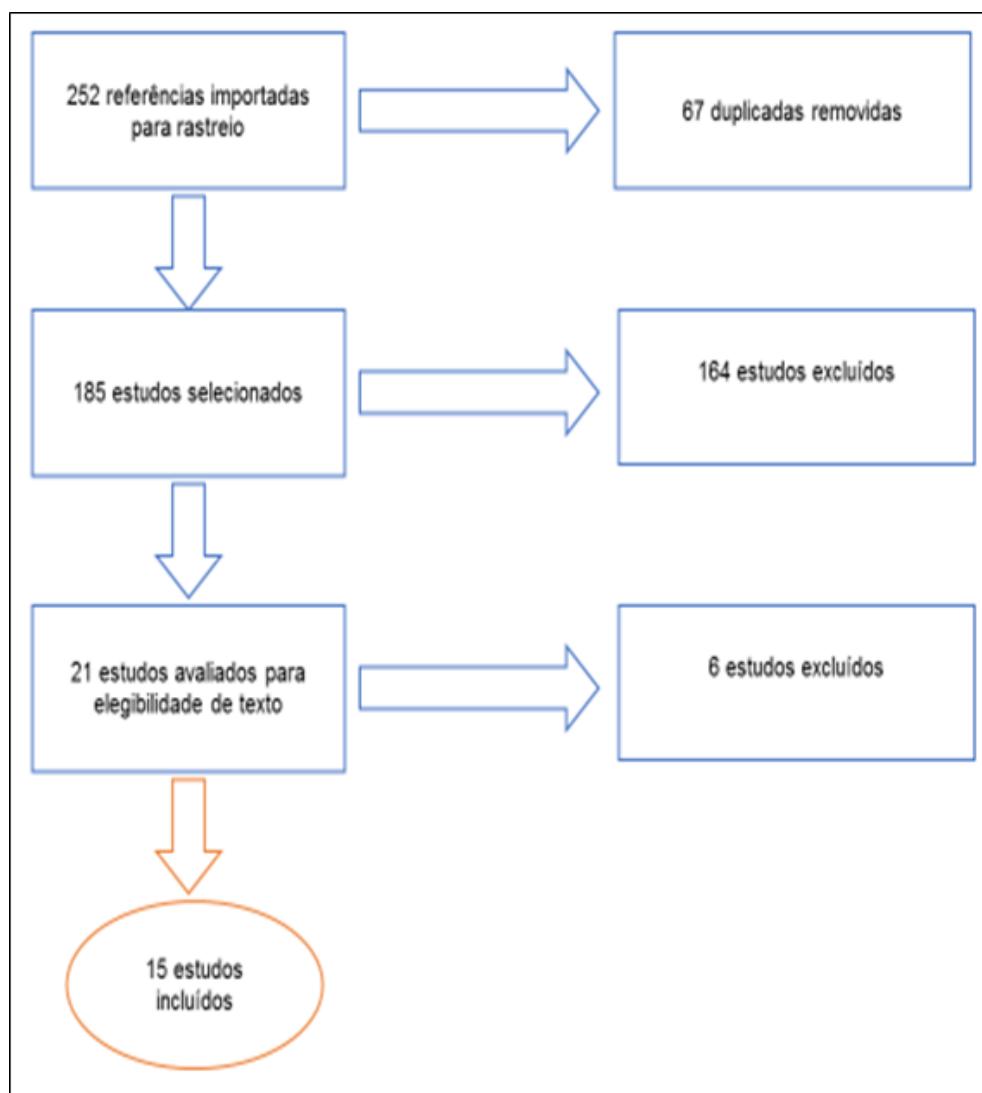


Figura 2 – Prevalência global de citomegalovírus nos estudos.

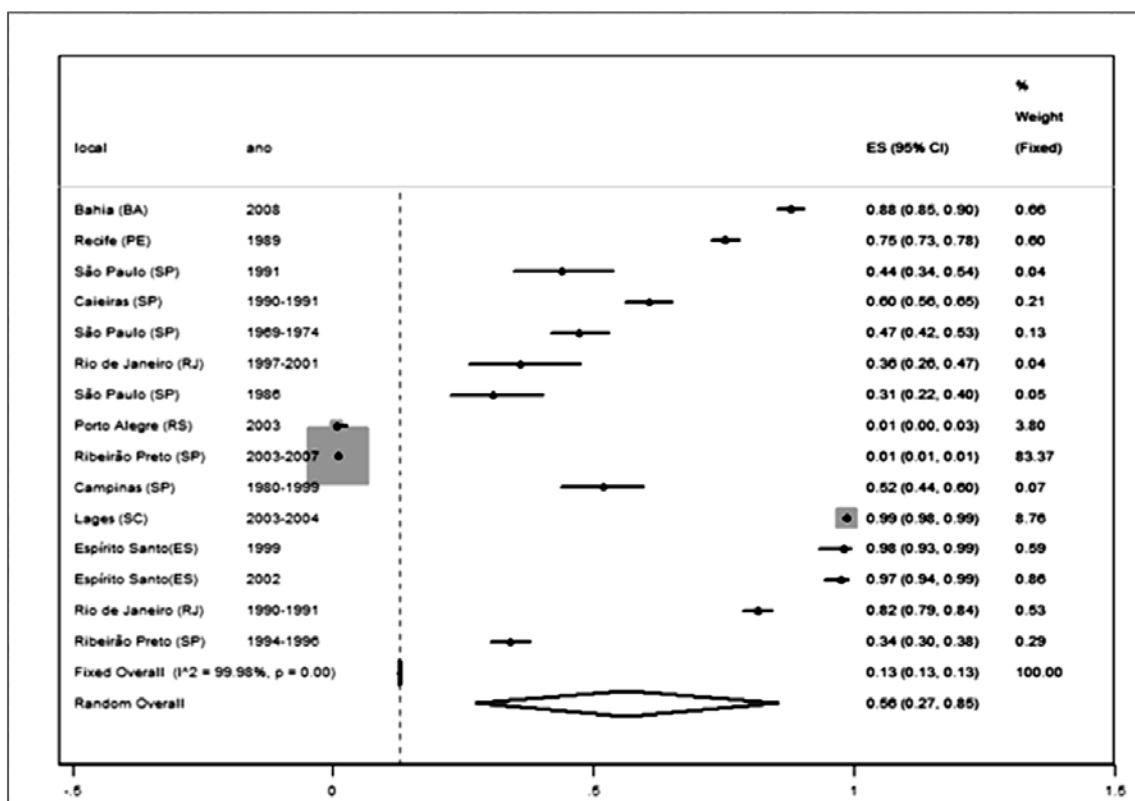


Figura 3. Estudos com mensuração da IgG.

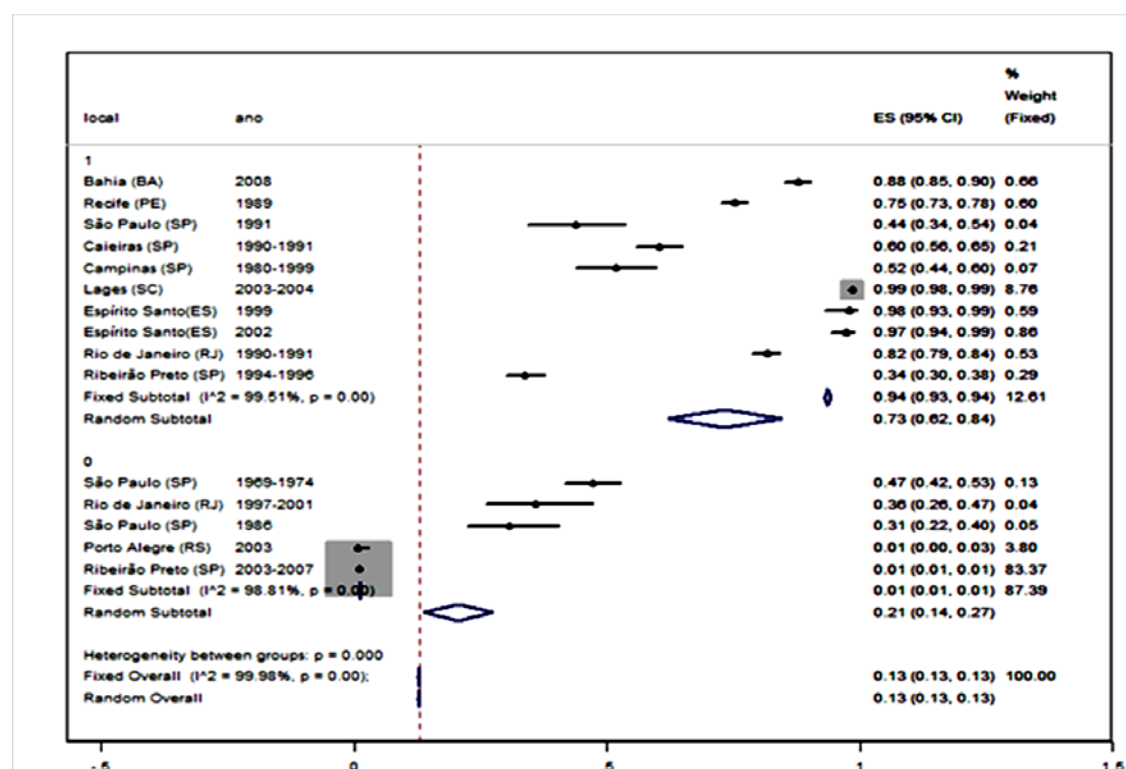


Figura 4. Estudos com mensuração de IgM.

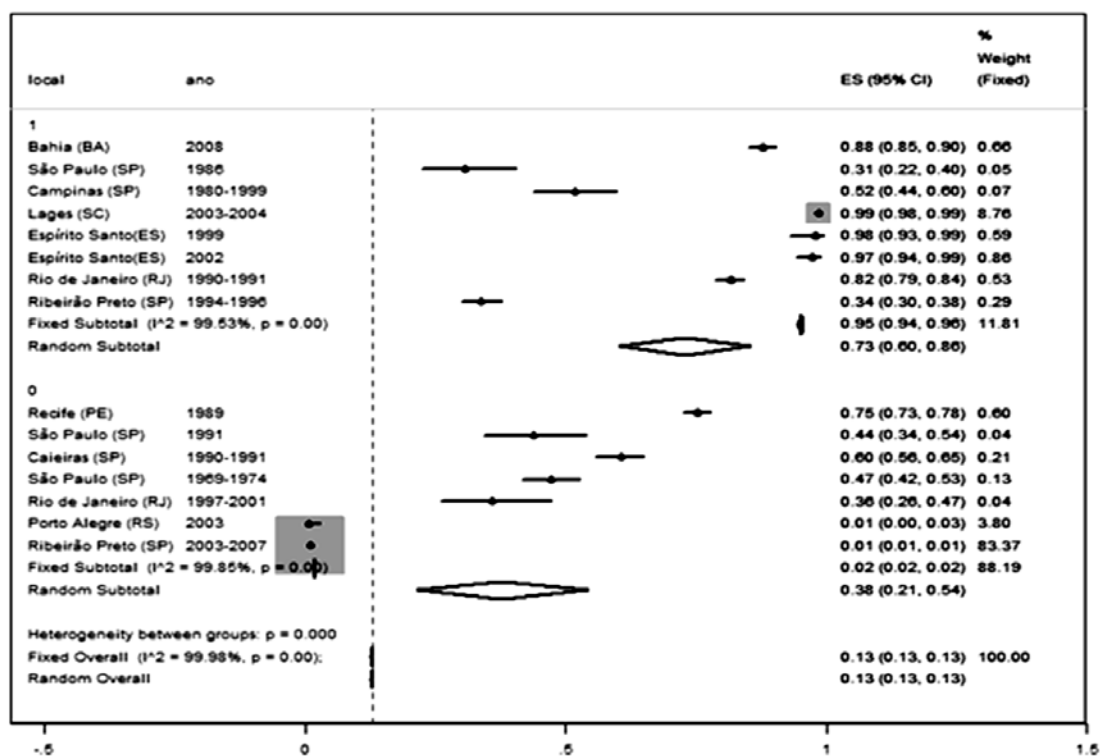


Figura 5. Trabalhos que utilizaram ELISA como método diagnóstico

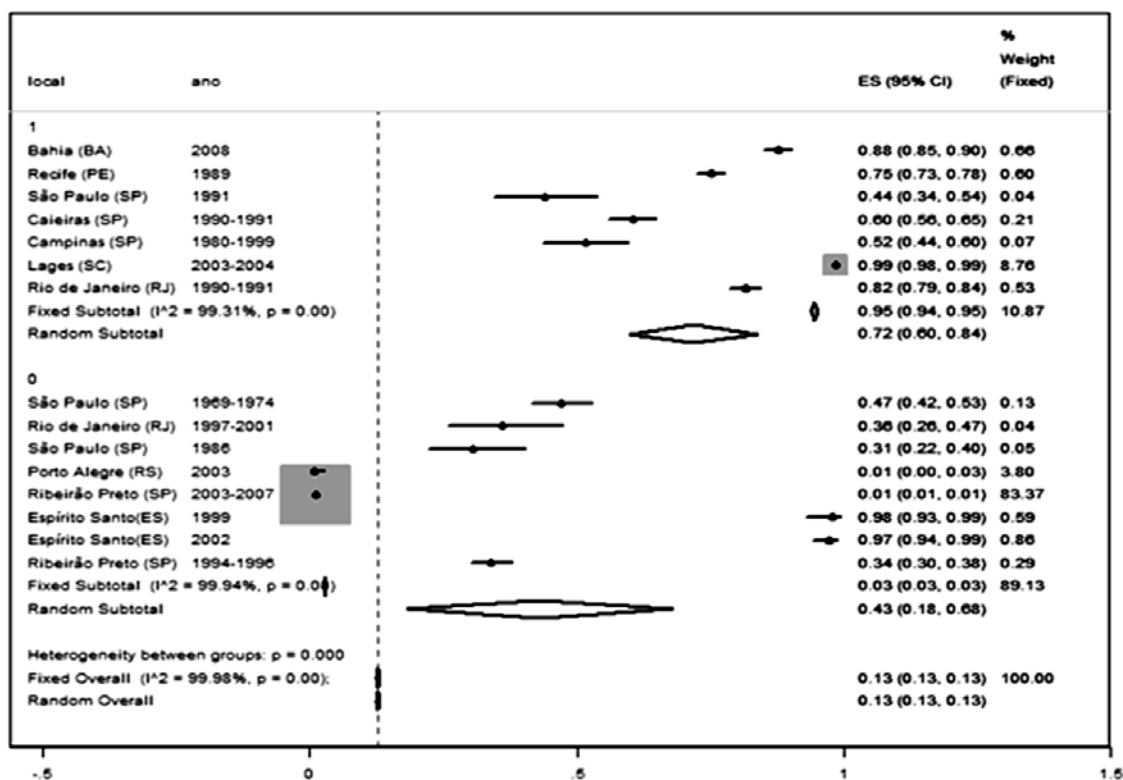


Figura 6. Trabalhos que utilizaram o PCR como método diagnóstico

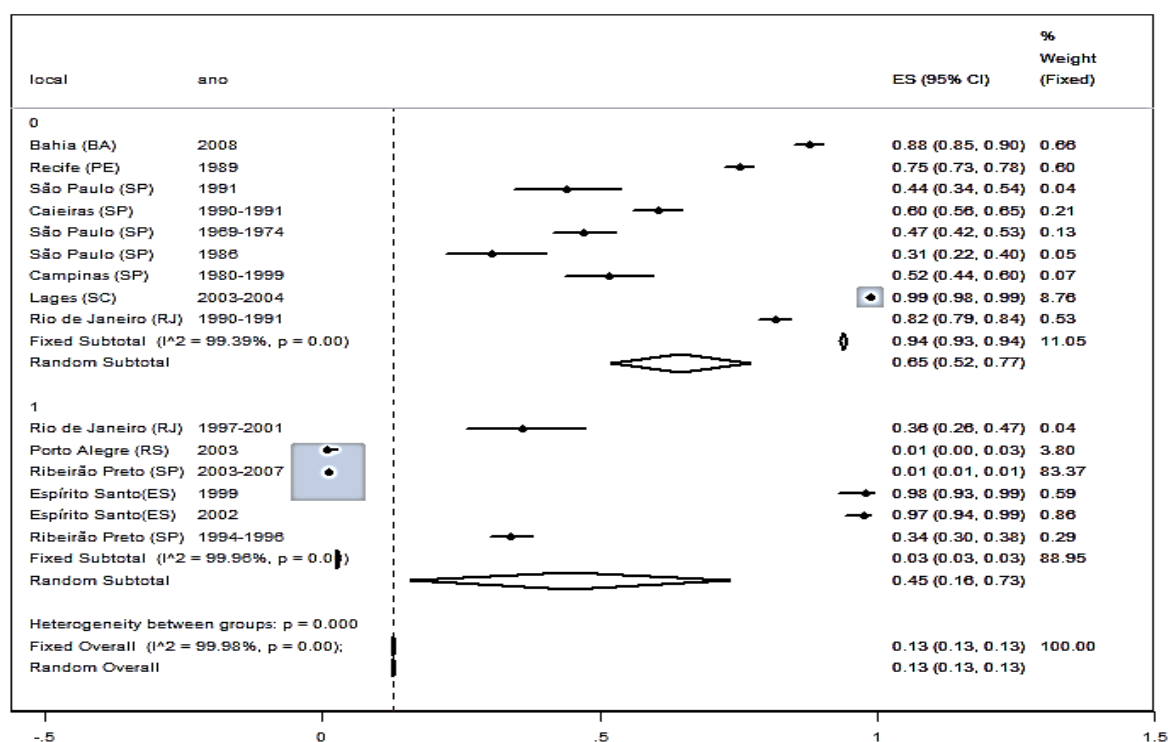


Figura 7 – Relação entre a prevalência e o escore de qualidade

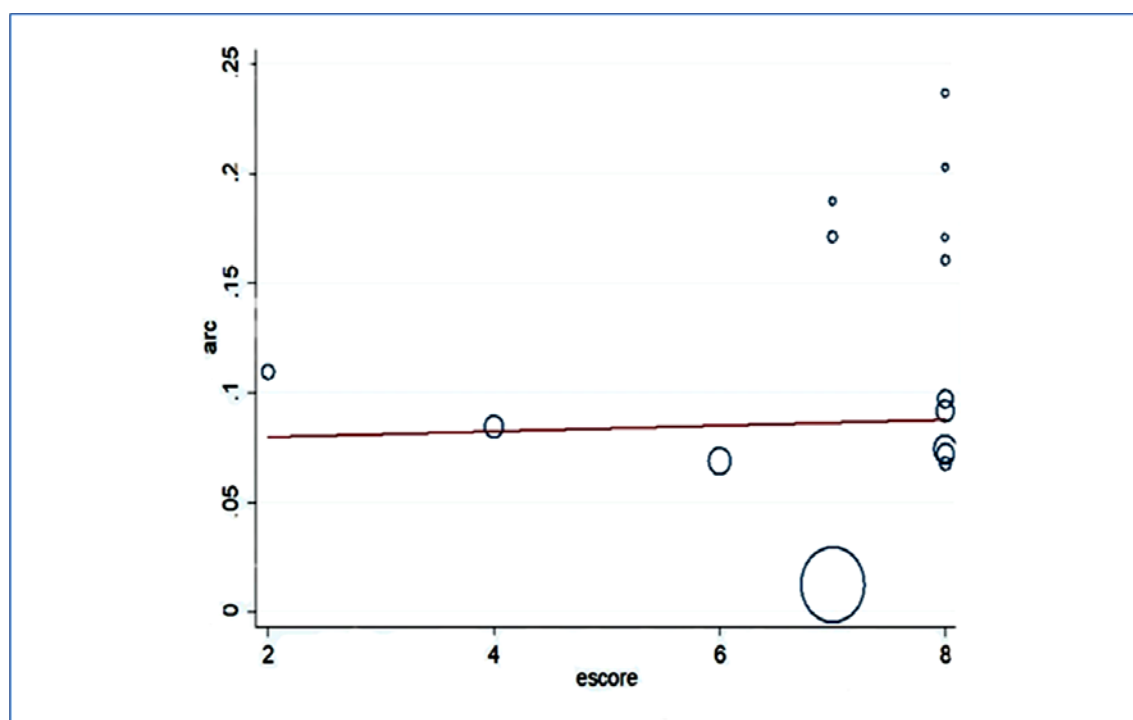


Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Estudo	Ano da pesquisa	Cidade, Unidade Federativa	Faixa etária (anos)	Tamanho da amostra	Prevalência CMV+(%)	N	Proporção de mulheres	Determinação viral	Técnica de detecção	Característica da população	Escore de qualidade
Carvalho <i>et al.</i> (1976)	1969-1974	São Paulo, SP	01m a 60 anos	301	47	142	-	Positivo/Negativo	Reação de fixação do complemento	Crianças aleatórias/Adultos Banco de sangue	2
Machado <i>et al.</i> (1991)	1986	São Paulo, SP	Recém-nascidos	98	30,9	30	-	Detecção de imunoglobulina IgM	Imunofluorescência indireta	Hospital público	8
Linhares <i>et al.</i> (1989)	1989	Recife, PE	0-75	1015	75,27	764	581	Detecção de imunoglobulina IgG	ELISA	Brasileiros e imigrantes japoneses	6
Oliveira <i>et al.</i> (2002)	jan 80 a jan 89	Campinas, SP	Pacientes pediátricos	147	29	76	-	Detecção de imunoglobulinas IgG e IgG	ELISA	Hospital universitário (Campinas)	8
Amaku; Massad, (2001)	nov 90 a jan 91	Caieiras, SP	0-40 anos	443	60,49	268	-	Detecção de imunoglobulina IgG	ELISA	Comunidade urbana	8

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Estudo	Ano da pesquisa	Cidade, Unidade Federativa	Faixa etária (anos)	Tamanho da amostra	Prevalência CMV+(%)	N	Proporção de mulheres	Determinação viral	Técnica de detecção	Característica da população	Escore de qualidade
Mello <i>et al.</i> (1996)	1991	São Paulo, SP	05 a 36 anos	98	44	43	-	Detecção de imunoglobulina IgG	ELISA	Creche	7
Suassuna <i>et al.</i> (1995)	mai 90 a mai 91	Rio de Janeiro, RJ	Pacientes adultos e pediátricos	713	81,62	582	-	Detecção de imunoglobulina IgG/IgM	ELISA	Hospital público	4
Yamamoto <i>et al.</i>	mar 94 a out 96	Ribeirão Preto, SP	Recém-nascidos e lactentes	582	33,84	197	74	Detecção de imunoglobulina IgG/IgM – pesquisa de DNA CMV	Imunofluorescência indireta + PCR	Hospital universitário (USP)	8
Spano <i>et al.</i> (2004)	1999	Espírito Santo, ES	15-39 anos	102	98	100	102	Detecção de imunoglobulina IgG/IgM – pesquisa DNA CMV	ELFA + PCR	Hospital universitário (Espírito Santo)	8
Fonseca <i>et al.</i> (2012)	1997-2001	Rio de Janeiro, RJ	50 adultos e 25 crianças	75	36	27	35	Prevalência de DNA de CMV em tumor cerebral	PCR	Pacientes do INCA	8

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Estudo	Ano da pesquisa	Cidade, Unidade Federativa	Faixa etária (anos)	Tamanho da amostra	Prevalência CMV+(%)	N	Proporção de mulheres	Determinação viral	Técnica de detecção	Característica da população	Escore de qualidade
Spano <i>et al.</i> (2002)	2002	Espírito Santo, ES	13 - 42 anos	195	97,30	190	195	Detecção de imunoglobulina IgG/IgM- DNA de CMV + antigenia para CMV	ELFA + PCR	Maternidade	7
Mussi-Pinhata <i>et al.</i> , 2009	2003-2004-2005-2006-2007	Ribeirão Preto, SP	Recém-nascidos	8047	1,08	87	-	Pesquisa de DNA do CMV	PCR	02 Hospitais Públicos (Ribeirão Preto)	7
Fonseca <i>et al.</i> (2012)	2003	Porto Alegre, RS	Recém-nascidos	261	0,8	2	-	Pesquisa de DNA CMV	PCR	UTI neonatal (hospital público)	8
Souza <i>et al.</i> (2010)	Entre 2003-2004	Lages, SC	18-65 anos	1045	98,66	1031	335	Detecção de imunoglobulina IgG/IgM	ELISA	Banco de sangue	8
Matos <i>et al</i> (2012)	-	Bahia, BA	Acima de 18 anos	636	87,9	559	208	Detecção de imunoglobulina IgG/IgM/Teste de avidéz IgG	ELISA	Banco de sangue	8

5 ARTIGO 2 – SOROPREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR CMV NA REGIÃO METROPOLITANA DE MANAUS: INQUÉRIO SOROEPIDEMIOLÓGICO

5.1 Resumo

Introdução: O citomegalovírus (CMV) pertence à família dos herpesvírus e é a causa mais frequente de infecção nos seres humanos. Esse vírus pode desencadear, entre outras manifestações clínicas, quadros de mononucleose acompanhada de visceromegalias, principalmente em pacientes imunodeprimidos. A soroprevalência da doença na região Norte é desconhecida.

Objetivo: Estimar a prevalência da infecção por citomegalovírus em indivíduos residentes na Região Metropolitana de Manaus.

Métodos: Trata-se de um estudo soroepidemiológico, transversal, baseado em dois inquéritos de coleta de dados sociodemográficos. As amostras foram testadas para a presença de anticorpos IgG e IgM anti-CMV, por meio de um ensaio imunoenzimático para a verificação da prevalência. Os fatores associados a infecção por CMV foram investigados por meio de regressão de *Poisson*, com variância robusta para cálculo da razão de prevalência e intervalo de confiança à 95% (IC 95%).

Resultados: Foram investigados 579 indivíduos (37,3% do sexo masculino e 62,7% do sexo feminino) com média de 33,42 anos. A soroprevalência para IgG anti CMV na amostra estudada foi 89,5% (IC 95%: 87,0- 92,0%) e para a IgM de 1,9% (IC 95%: 6,5- 12,0%). A análise indicou que o fato de residir em Presidente Figueiredo encontra-se associado à maior prevalência de CMV.

Conclusão: Os dados gerados por este estudo contribuem com a epidemiologia do CMV na Região Norte, além de caracterizar o perfil sociodemográfico dos indivíduos infectados.

Palavras-Chave: Citomegalovírus, Prevalência, Epidemiologia, Região Metropolitana de Manaus.

5.2. Introdução

Pertencente à família dos herpesvírus, o citomegalovírus (CMV) é causa comum de infecção na sociedade (CHAKRAVARTI; KASHYAP; MATLANI, 2009). Esse vírus tem fases de ativação e latência e, uma vez que o indivíduo é infectado, ele permanece continuamente no organismo (ASANUMA et al., 1996). O vírus é transmitido por exposição a fluidos corporais, incluindo saliva, sêmen, sangue e leite materno (KOTTON; NELSON, 2013), e também através do transplante de órgãos sólidos, como o coração, rim, pulmão e fígado (LEE; RAZONABLE, 2010).

A infecção primária por CMV em hospedeiro imunocompetente geralmente é assintomática. No entanto, pode causar significativa morbidade e mortalidade em recém-nascidos infectados congenitamente (SWANSON; SCHLEISS, 2014) e doentes imunocomprometidos, principalmente pacientes transplantados e infectadas pelo HIV (CHAKRAVARTI; KASHYAP; MATLANI, 2009).

Embora o CMV tenha uma distribuição mundial, a infecção é mais comum nos países em desenvolvimento e em áreas de baixas condições socioeconômicas, diretamente ligada ao contato interpessoal destas populações (DE JONG et al., 1998).

Durante a infecção primária por CMV, os anticorpos IgM podem ser detectados durante as primeiras 2-3 semanas e podem persistir por 6-9 meses. Os anticorpos IgG são produzidos após a infecção aguda e permanecem detectáveis por toda a vida. (KAMEL et al., 2014)

Assim, o objetivo deste trabalho foi estimar a frequência de anticorpos IgG e IgM para CMV em indivíduos moradores da Região Metropolitana de Manaus pelo método ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*). Nessa região se desconhece o perfil de infecção na população

5.3. Método

5.3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal baseado na amostra de dois inquéritos.

5.3.2 Contexto

A Região Metropolitana de Manaus, também conhecida como a “Grande Manaus”, compõe uma das 59 regiões metropolitanas do Brasil. Criada pela Lei Complementar Estadual nº 52 de 30 de maio de 2007, é formada pela união de oito municípios: Manaus, Careiro da Várzea, Iranduba, Itacoatiara, Manacapuru, Novo Airão, Presidente Figueiredo e Rio Preto da Eva (MANAUS, 2007).

De acordo com o Instituto de Geografia e Estatística (IBGE), a Região Metropolitana de Manaus tinha 2.316.173 habitantes em 2013. Este número representava 61% da população do estado, conquistando a condição de ser a maior área metropolitana da Região Norte e a 10ª maior do país (“IBGE : Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística”, 2013).

A criação da Zona Franca de Manaus em 1967 pelo Decreto Lei-288, estabeleceu um forte impacto econômico na região. A industrialização e desenvolvimento que até então estavam concentrados na região sudeste do país passou a fazer parte da realidade de Manaus. Este contexto forçou o crescimento desordenado da cidade que também afetou a oferta dos serviços de saúde (KANAI, 2014).

Com o objetivo de estimar a prevalência de citomegalovírus na Região Metropolitana, o presente estudo contou com dois grupos participantes. O primeiro com 136 adultos, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, cor e raça, moradores da cidade de Manaus. Estes foram convidados de forma aleatória e voluntária a participar da pesquisa

aplicada no segundo trimestre de 2015 e concordaram em coletar material biológico (sangue periférico) no ano de 2016. O segundo grupo composto de 553 pacientes atendidos nos postos de saúde da cidade de Presidente Figueiredo-AM, no ano de 2017, que concordaram em participar do inquérito epidemiológico.

5.3.3 Participantes

Os indivíduos participantes foram adultos, de ambos os sexos, cor e raça, moradores da região metropolitana de Manaus, que foram convidados de forma aleatória e voluntária a participar da pesquisa aplicada no segundo trimestre de 2015 e concordaram em coletar material biológico. O questionário contém dados de características socioeconômicas, qualidade de vida, fatores comportamentais, histórico de doenças, acesso e gasto com insumos e serviços de saúde, e condições de habitação e de saneamento. Dos 4.000 (quatro mil) participantes, 77% deles informaram que gostariam de participar da segunda fase da pesquisa envolvendo a coleta de material biológico para realização de exames laboratoriais. Este projeto faz parte de um segundo momento de estudo já finalizado, que consistiu em verificar aspectos ambientais, socioeconômicos, agravos em saúde e qualidade de vida.

Estes indivíduos (3.080, três mil e oitenta) foram contactados através de ligação telefônica para se pronunciarem quanto ao real interesse em aprofundar a pesquisa com a coleta de sangue periférico para a realização de exames laboratoriais hematológicos, bioquímicos e imunológicos. As amostras de sangue periférico foram coletadas na residência do indivíduo, por técnicos habilitados e treinados, logo após enviados para o Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA), para a realização das análises de imunologia onde todo o material permaneceu estocado a -80°C . O parâmetro imunológico foi usado no presente projeto. Os indivíduos que concordaram em

participar foram convidados a assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e novamente submetidos a um novo inquérito epidemiológico para avaliar possíveis fatores de risco associados a infecção por CMV.

Na cidade de Presidente Figueiredo foram incluídos os pacientes atendidos nos postos de saúde da cidade. Todo procedimento só foi realizado após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e do preenchimento do questionário contendo o inquérito epidemiológico. Foram excluídos os indivíduos que desistiram da pesquisa e aqueles que apresentarem amostras inadequadas para as análises e não permitiram a coleta de novas amostras.

5.3.4 Variáveis

As variáveis do estudo incluíram sexo (masculino/feminino); idade (em anos); cidade (Manaus/Presidente Figueiredo); escolaridade (ensino superior, ensino médio, ensino fundamental, sem instrução); anemia (hipocrômica, microcítica).

As amostras de plasma dos indivíduos participantes do presente estudo foram testadas para os anticorpos IgM e IgG anti-CMV, por meio de um ensaio imunoenzimático realizado de acordo com as informações do fabricante (*Serion ELISA Classic, SerionGmbH, Germany*). Inicialmente, as amostras de plasma foram diluídas (1/10) em tampão de diluição, para detecção de IgG. No entanto, para detecção de IgM, inicialmente foi realizada uma diluição (1/4) do absorvente de fator reumatóide (FR) com tampão e a partir disso feita a diluição (1/10) das amostras de plasma nesse tampão com FR. O absorvente FR é usado para a eliminação de fator reumatóide IgM de amostras do plasma, pois os mesmos se ligam aos imunocomplexos IgG, podendo gerar resultados falso-positivos em métodos de teste IgM específicos para o CMV.

Em seguida, tanto para captura de IgM quanto para captura de IgG, as amostras de plasma juntamente com os controles foram adicionadas numa microplaca de 96 micropoços, revestidas com antígenos proveniente do CMV. Após um período de incubação de 1 hora a 37° C, a placa foi lavada 4 vezes com solução de lavagem para eliminação dos anticorpos inespecíficos que não se ligaram aos antígenos virais presentes na placa. Posteriormente, foi adicionado um conjugado composto por um anticorpo IgM ligado a enzima peroxidase para a placa de IgM, o mesmo foi realizado para placa de captura de IgG e novamente a placa foi incubada por mais 1 hora a 37° C.

Após esse período, a placa (de IgM ou IgG) foi lavada novamente, conforme descrito acima, e em seguida o substrato (peróxido de hidrogênio-TMB) foi adicionado e a placa foi incubada a 37° C por 30 minutos. Depois da incubação, foi adicionado a solução de parada e a densidade ótica resultante da reação colorimétrica foi medida em espectrofotômetro, utilizando-se um filtro de 405 nm. A positividade do teste foi determinada de acordo com a fórmula *cutt-off* indicada pelo fabricante, tendo cada lote do kit seus específicos valores de referência. Ex. $DO=1,007 \times \text{média CP (1,009)} = 1,016$ / $DO= 0,736 \times \text{média CP (1,009)} = 0,742$. Intervalo *cut-off* = 0,742 a 1,016.

5.3.5 Método Estatístico

Definiu-se como desfecho primário a positividade de IgG e IgM para citomegalovírus. Procedeu-se a análise descritiva de todas as variáveis mediante cálculo de proporção simples, no qual foi estratificado pela frequência de resultados positivos de IgG e IgM CMV. Para avaliar a associação entre cada variável com IgG CMV utilizou-se como medida de efeito a razão de prevalências (RP) na análise bivariada. Devido a baixa prevalência, efetuou-se o IgM CMV nas próximas análises.

Com as variáveis estatisticamente significativas na análise bivariada, executou-se análise multivariada ajustada por sexo e idade, por meio de regressão de Poisson com variância robusta. A consistência do resultado foi averiguada por análise de sensibilidade, na qual se baseou em 50 repetições dos cálculos com amostras aleatórias do banco de dados (*bootstrap*). Em toda a análise estatística, considerou-se o intervalo de confiança à 95% e diferenças estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

5.3.6 Aspectos éticos

Na região de Manaus o projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), sob o número CAAE 42203615.4.0000.5020, por meio do parecer 974.428 de 04/03/2015. A coleta de material biológico para a caracterização clínico laboratorial foi aprovada pelo CEP da UFAM, sob o número CAAE 53215816.6.0000.5020, por meio do parecer consubstanciado 1.541.710 de 12/05/2016.

O projeto em Presidente Figueiredo foi aprovado pelo CEP da UFAM baseando-se na Plataforma Brasil como protocolo 70519517.3.0000.5020. Todas as informações obtidas através das análises das amostras coletadas estão mantidas. Todo o trabalho foi desenvolvido de acordo com os critérios da Regulamentação de Bioética no Brasil, Resolução 196/96 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde e resolução complementar.

5.5 Resultados

5.5.1 Características da amostra

Para verificar a prevalência da infecção por CMV, foram analisados níveis séricos de anticorpos das classes IgM e IgG nos 579 indivíduos participantes da pesquisa. A amostra foi composta por crianças, jovens e adultos de ambos os sexos entre 0-59 anos, de indivíduos provenientes de Presidente Figueiredo e de Manaus (Tabela 2). A prevalência de anemia hipocrômica foi 26,6% (IC 95%: 22,5-30,8) e de microcítica 9,3% (IC 95%: 6,5 -12,0%).

5.5.2 Resultado principal

A prevalência de CMV pelo método IgG foi 89,5% (IC 95%: 87,0 - 92,0%) e pelo método IgM foi 1,9% (IC 95%: 0,8-3,0%). A Tabela 2 aponta as seguintes variáveis, com mais de 90% de prevalência de CMV pelo método IgG: idade menor que 35 anos, residir em Presidente Figueiredo, escolaridade superior ou fundamental e ser portador de anemia hipocrômica e microcítica.

5.5.3 Fatores associados à prevalência de citomegalovírus

A análise bruta indicou que residir em Presidente Figueiredo encontra-se associado à maior prevalência de CMV. O resultado manteve-se significativo na análise ajustada por sexo e faixa etária, assim como na análise de sensibilidade (Tabela 3).

5.6 Discussão

O presente trabalho apresentou uma elevada prevalência de infecção por citomegalovírus na Região Metropolitana de Manaus. Observou-se maior circulação de anticorpos IgG do que IgM, assim como maior frequência em Presidente Figueiredo. A resposta imunológica contra a infecção pelo CMV resulta na síntese de imunoglobulinas (anticorpos) da classe IgM e IgG. De maneira clássica, o primeiro anticorpo a ser produzido na infecção primária é da classe IgM, e é acompanhado pela produção de anticorpos da classe IgG. Após a infecção primária o indivíduo desenvolve a soroprevalência de IgG CMV ao longo da vida, e o vírus estabelece latência com reativação intermitente (WANG et al., 2016).

Os anticorpos CMV IgM são gerados também após a infecção primária e não primárias (reativação ou reinfecção). Normalmente, é detectável por alguns meses e indicam infecção por CMV ativa e recente (DOLLARD et al., 2011). Por conseguinte, a presença isolada de anticorpos do tipo IgG é indicativo de infecção passada, e a presença de IgM, de infecção aguda (DREW, 1988).

Uma limitação do presente estudo reside no fato de não ter contemplado toda a Região Metropolitana de Manaus, porém abordou as duas maiores cidades. Outro fator limitante foi a impossibilidade da realização do teste de avididade dos anticorpos IgG, que permite diferenciar infecção recente ou passada de pacientes com IgM residual.

No Brasil, há poucos estudos sobre a prevalência do CMV e, a maioria dos dados disponíveis é proveniente de pesquisas realizadas na Região Sudeste do País. Assim, de certo concluímos que a principal contribuição do presente estudo, consiste no

pioneirismo do mesmo em analisar em estudos de base populacional, a prevalência do CMV na região do Amazonas, em particular na Região Metropolitana de Manaus.

No presente trabalho, a soroprevalência encontrada de IgG anti-CMV foi de 89,5%, o que indica uma taxa elevada de exposição prévia ao vírus. Este resultado apesar de elevado foi inferior a prevalência encontrada por Souza e colaboradores em Santa Catarina (SOUZA *et al.*, 2010), onde índice foi de 98,66%. Estudos similares em São Paulo 87,9% (MATOS; MEYER; LIMA, 2010), Recife 75,27% (LINHARES *et al.*, 1989), Rio de Janeiro 81,62% (SUASSUNA; LEITE; VILLELA, 1995) apresentaram soroprevalência um pouco menor que a do presente estudo. No entanto, mesmo com uma estimativa de soroprevalência maior do que outros estudos brasileiros, esse índice está em conformidade com as descrições da literatura, em que a prevalência na América Latina encontra-se na faixa de 80% a 100% (DE JONG *et al.*, 1998).

Na amostra estudada, 7 indivíduos (1,2%) eram susceptível a infecção primária pelo CMV, uma vez que não apresentaram soropositividade para IgG e IgM anti-CMV. Esta condição indica que a imunidade não foi adquirida, excluindo ainda a possibilidade de uma infecção aguda. No que diz respeito aos anticorpos IgM, a soroprevalência foi de 1,9%. Entre os onze indivíduos soropositivos para IgM, oito eram também soropositivos para IgG caracterizando a fase aguda da infecção.

As estimativas da soroprevalência da infecção por CMV de acordo com o gênero encontrado nesse estudo foi maior no sexo feminino, 62,7% contra 37,3% de homens. Nossos resultados corroboram com dados de outros estudos encontrados no Brasil (Matos; Meyer; Lima, 210) e alguns países da Europa (ANTONA *et al.*, 2017; HASSAN *et al.*, 2016) que também estimam uma prevalência maior nas mulheres independente da faixa etária.

Pesquisas sugerem que a elevada prevalência da infecção por CMV entre as mulheres pode ser devido a elas passarem grande parte do tempo cuidando de crianças (em casa ou trabalhando em creches). Outros estudos salientam que o crescente aumento de mulheres no mercado de trabalho, eleva o número de crianças que frequentam creches e escolas, o que facilita a transmissão do CMV das crianças para mães (JOEL *et al.*, 2008; CANNON; SCHMID; HYDE, 2010)

Embora não tenha sido encontrada nenhuma associação estatisticamente significativa entre a presença de anticorpos e variáveis socioeconômicas, a prevalência de anti-CMV IgG foi maior entre indivíduos mais jovens (0 a 17anos). Este resultado mostra a intensa circulação do vírus nas comunidades. No entanto, esta estimativa contraria outros estudos, nos quais o anticorpo foi mais prevalente em adultos mais velhos (VOIGT; SCHAFFRATH ROSARIO; MANKERTZ, 2016; VAN BOVEN *et al.*, 2017). Da mesma forma, no presente estudo, o anti-CMV IgM foi mais predominante entre pessoas com ensino fundamental, em concordância com pesquisas anteriores que destacaram uma associação entre soropositividade e níveis mais baixos de educação (DE MATTIA *et al.*, 1991).

Na análise do perfil hematológico dos indivíduos da pesquisa, a positividade foi maior para aqueles que apresentaram anemia microcítica e anemia hipocrômica, com índices de prevalência de 98,3% e 96,3% respectivamente. Um estudo que investigou possíveis associações de infecção por CMV em pacientes com anemia, sugere que a infecção renal por CMV pode induzir ou exacerbar anemia nos pacientes. Esta afirmativa é sustentada pela descoberta de que os níveis de IgG anti-CMV se correlacionavam inversamente com a contagem de glóbulos vermelhos no sangue (BUTLER *et al.*, 2014).

Sumarizando nossos resultados retratam a maior prevalência da infecção pelo citomegalovírus nos indivíduos residentes na Região Metropolitana de Manaus. Diante desse cenário são necessárias a inclusão de medidas educacionais e de saneamento básico, enquanto inexistem medidas profiláticas eficientes, como imunoprevenção, para uma modificação do padrão soropidemiológico do CMV. Adicionalmente, tais dados contribuem para vigilância epidemiológica da infecção por CMV e embasam novos estudos prospectivos na região.

5.7 Figuras e tabelas

Tabela 2. Características da amostra estudada e prevalência de citomegalovírus por IgM e IgG.

Variáveis	Amostra (%)	IgG CMV positivo (%)	IgM CMV positivo (%)
Sexo			
Feminino	363 (62,7)	325 (89,5)	6 (1,7)
Masculino	216 (37,3)	193 (89,4)	5 (2,3)
Idade (anos)			
0-17	108 (19,0)	99 (91,7)	0 (0,0)
18-34	183 (32,2)	170 (92,9)	4 (2,2)
35-59	201 (35,3)	174 (86,6)	5 (2,5)
60 ou mais	77 (13,5)	69 (89,6)	2 (2,6)
Cidade			
Manaus	136 (23,5)	89 (65,4)	7 (5,2)
Presidente Figueiredo	443 (76,5)	429 (96,8)	4 (0,9)
Escolaridade			
Superior	14 (2,6)	13 (92,9)	0 (0,0)
Ensino Médio	231 (43,4)	205 (88,7)	6 (2,6)
Ensino Fundamental	133 (25,1)	125 (94,0)	4 (3,0)
Sem instrução	153 (28,8)	127 (83,0)	1 (0,7)
Anemia hipocrômica	118 (26,6)	313 (96,3)	3 (0,9)
Anemia microcítica	41 (9,3)	116 (98,3)	1 (0,9)

Notas: IgG, imunoglobulina G; CMV, citomegalovírus; IgM, imunoglobulina M.

Tabela 3. Razões de prevalência do CMV por IgG

Variáveis	RP bruta (IC 95%)	Valor p	RP ajustada (IC 95%)¹	Valor p
Sexo		0,982	Excluída	
Feminino	1,00			
Masculino	1,00 (0,84-1,19)			
Idade (anos)		0,926	Excluída	
0-17	1,00			
18-34	1,01 (0,79-1,30)			
35-59	0,94 (0,74-1,21)			
60 ou mais	0,98 (0,75-1,12)			
Cidade		<0,001		0,001 ²
Manaus	1,00		1,00	
Presidente Figueiredo	1,48 (1,18-1,86)		1,47 (1,16-1,87)	
Escolaridade		0,800	Excluída	
Superior	1,00			
Ensino médio	0,96 (0,55-1,67)			
Ensino fundamental	1,01 (0,57-1,79)			
Sem instrução	0,89 (0,51-1,58)			
Anemia hipocrômica	1,02 (0,82-1,26)	0,850	Excluída	
Anemia microcítica	0,93 (0,66-1,30)	0,649	Excluída	

Notas: IgG, imunoglobulina G; CMV, citomegalovírus; ¹ Ajustada por sexo e faixa etária; ² valor p da análise de sensibilidade <0,001.

6. CONCLUSÃO

A estimativa da prevalência da infecção por citomegalovírus no Brasil é prejudicada pela heterogeneidade dos estudos realizados (I^2 elevado). A escassez de trabalhos publicados, e as diferenças metodológicas, são fatores contrários a uma análise fidedigna que permita a generalização dos resultados.

Na Região Metropolitana de Manaus observou-se uma alta prevalência da infecção por citomegalovírus. Todas as possíveis associações descritas em nosso estudo necessitam de análises minuciosas com maior profundidade, a fim de dimensionar o real papel de cada fator.

As estratégias preventivas são, portanto, uma preocupação pública e tornam necessários estudos que avaliem a prevalência do CMV em nosso meio, uma vez que é elevada a vulnerabilidade de complicações em pacientes imunodependentes.

7. REFERÊNCIAS

ADJEI, A.; ARMAH, H.; NARTER-OLAGA, E. Seroprevalence of cytomegalovirus among some voluntary blood donors at the 37 military hospital, accra, ghana. **Ghana Medical Journal**, v. 40, n. 3, p. 99–104, 2006.

AHMED, S. et al. The prevalence of human cytomegalovirus seropositivity among blood donors at the unit of blood transfusion medicine, hospital universiti sains Malaysia. **Southeast Asian journal of tropical medicine and public health**, v. 37, n. 2, p. 294, 2006.

AKOBENG, A. K. Principles of evidence based medicine. **Archives of Disease in Childhood**, v. 90, n. 8, p. 837–840, 2005.

AMAKU, M.; MASSAD, E. Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of São Paulo , Brazil Soroepidemiologia da citomegalovirose em comunidade urbana de São Paulo , Brasil. **Rev saúde pública**, v. 35, n. 2, p. 124–129, 2001.

ANTONA, D. et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in France in 2010. **Epidemiology and Infection**, v. 145, n. 7, p. 1471–1478, 7 maio 2017.

ARDALAN, M. Rare presentations of cytomegalovirus infection in renal allograft recipients. **Nephro-urology monthly**, v. 4, n. 2, p. 431–6, 2012.

ASANUMA, H. et al. Role of milk whey in the transmission of human cytomegalovirus infection by breast milk. **Microbiology and immunology**, v. 40, n. 3, p. 201–204, 1996.

AZEVEDO, L. S. et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, v. 70, n. 7, p. 515–23, jul. 2015.

BERTI, M.; BARROS, D. A. Inquéritos domiciliares de saúde : potencialidades e desafios Health household surveys : potentials. v. 11, n. supl 1, p. 6–19, 2008.

BIRON, K. K. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. v. 71, p. 154–163, 2006.

BOECKH, M.; GEBALLE, A. P. Science in medicine Cytomegalovirus : pathogen , paradigm , and puzzle. v. 121, n. 5, p. 1673–1680, 2011.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmitidas - DSC. v. 3 Ed, 1999.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Atenção à Saúde do Recém-Nascido**. V 2 ed. Brasília/DF: [s.n.].

BRITO SEE, MOREIRA CAL ET AL., 2016. Síndrome de mononucleose infecciosa com sorologia positiva para citomegalovírus e Epstein-Barr vírus. v. 6, n. 1, p. 31–34, 2016.

BUTLER, L. M. et al. Human cytomegalovirus inhibits erythropoietin production. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 25, n. 8, p. 1669–78, 10 ago. 2014.

CANNON, M. J.; SCHMID, D. S.; HYDE, T. B. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with. n. June, p. 202–213, 2010.

CARVALHO, R. et al. Estudo soro-epidemiológico da infecção pelo citomegalovirus em São Paulo, Brasil. **Revista Instituto Tropical Sao Paulo**, p. 18(1) 1:1-5, 1976.

CHAKRAVARTI, A.; KASHYAP, B.; MATLANI, M. Cytomegalovirus Infection : an Indian Perspective. v. 27, p. 3–11, 2009.

CHEERAN, M. C.-J.; LOKENSGARD, J. R.; SCHLEISS, M. R. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. **Clinical microbiology reviews**, v. 22, n. 1, p. 99–126, Table of Contents, 2009.

Congenital cytomegalovirus infection: Outcome and diagnosis. **Seminars in Pediatric Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. 44–49, 1 jan. 2005.

DAMACENA, G. N. Amostras complexas em inquéritos populacionais: planejamento e implicações na análise estatística dos dados Complex Sampling Design in. v. 11, n. supl 1, p. 38–45, 2008.

DE JONG, M. D. et al. Summary of the II international symposium on cytomegalovirus. **Antiviral research**, v. 39, n. 3, p. 141–162, 1998.

DE MATOS, S. B. Citomegalovírus: uma revisão da patogenia, epidemiologia e diagnóstico da infecção. **Saúde. com**, v. 7, n. 1, 2016.

DE MATOS, S. B.; MEYER, R.; LIMA, F. W. DE M. Seroprevalence and serum profile of cytomegalovirus infection among patients with hematologic disorders in Bahia State, Brazil. **Journal of Medical Virology**, v. 83, n. 2, p. 298–304, fev. 2011.

DE MATTIA, D. et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in Italy. **Epidemiology and infection**, v. 107, n. 2, p. 421–7, out. 1991.

DOLLARD, S. C. et al. National Prevalence Estimates for Cytomegalovirus IgM and IgG Avidity and Association between High IgM Antibody Titer and Low IgG Avidity. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 18, n. 11, p. 1895–1899, 1 nov. 2011.

DREW, W. L. Diagnosis of Cytomegalovirus Infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 10, n. Supplement_3, p. S468–S476, 1 jul. 1988.

DUMITRA, S.; CRIŞAN, C.; PILAT, L. Clinical Aspects in Epstein-Barr and Cytomegalic Virus Co-Infection in Children. v. XVIII, n. 71, p. 20–23, 2015.

EMERY, V. C.; GRIFFITHS, P. D. Molecular biology of cytomegalovirus. **Department of Virology, Royal Free Hospital School of Medicine, London, UK**, 1990.

ESPY, M. J. et al. Real-time PCR in clinical microbiology: applications for routine laboratory testing. **Clinical microbiology reviews**, v. 19, n. 1, p. 165–256, 2006.

FANG, F.-Q. et al. Incidence of cytomegalovirus infection in Shanghai, China. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 16, n. 11, p. 1700–1703, 2009.

FERNANDA, M.; COSTA, L. Inquéritos Nacionais de Saúde: experiência acumulada e proposta para o inquérito de saúde brasileiro. v. 11, n. supl 1, p. 159–167, 2008.

FISHMAN, J. A. Overview: Cytomegalovirus and the herpesviruses in transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 13, n. SUPPL. 3, p. 1–8, 2013.

FONSECA, R. F. et al. The prevalence of human cytomegalovirus DNA in gliomas of Brazilian patients. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 7, p. 953–4, 2012.

GAN, S. D.; PATEL, K. R. Enzyme immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 133, n. 9, p. 1–3, 2013.

GOODRUM, F.; CAVINESS, K.; ZAGALLO, P. Human Cytomegalovirus Persistence. **National Institute of Health**, v. 14, n. 5, p. 644–655, 2013.

HASSAN, J. et al. Cytomegalovirus Infection in Ireland. **Medicine**, v. 95, n. 6, p. e2735, fev. 2016.

IBGE :: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em:

<<https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2013/default.shtm>>.
Acesso em: 11 nov. 2017.

JAIN, M.; DUGGAL, S.; CHUGH, T. DAS. Review Article Cytomegalovirus infection in non-immunosuppressed critically ill patients. 2011.

JOEL, J. et al. Citomegalovírus : Revisão dos Aspectos Epidemiológicos , Clínicos , Diagnósticos e de Tratamento. n. Figura 1, 2008.

JUNIE, L. I. A. M. CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN IMMUNOSUPPRESSED PATIENTS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION. v. 89, n. 3, p. 343–346, 2016.

KAMEL, N. et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnant Egyptian women confirmed by cytomegalovirus IgG avidity testing. **Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre**, v. 23, n. 1, p. 29–33, 2014.

KANAAN, S. B. Shaping a vision for 21st century health statistics: Interim Report. **Washington. DC.[Links]**, 2000.

KANAI, J. M. Capital of the Amazon Rainforest: Constructing a Global City-region for Entrepreneurial Manaus. **Urban Studies**, v. 51, n. 11, p. 2387–2405, 12 ago. 2014.

KANJ, S. S. et al. Cytomegalovirus Infection Following Liver Transplantation : Review of the Literature. n. June 1995, p. 537–549, 1996.

KEDHAR, S. R.; JABS, D. A. Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. **Herpes : the journal of the IHMF**, v. 14, n. 3, p. 66–71, dez. 2007.

KIMBERLIN, D. W. et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. **The Journal of Pediatrics**, v. 143, n. 1, p. 16–25, jan. 2017.

KOTTON, C. N.; NELSON, C. CMV : Prevention , Diagnosis and Therapy. p. 24–40, 2013.

LANZIERI, T. M. et al. Seroprevalence of cytomegalovirus among children 1 to 5 years of age in the United States from the national health and nutrition examination survey of 2011 to 2012. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 22, n. 2, p. 245–247, 2015.

LAST, J. M. **A dictionary of epidemiology**. Nova Iorque: **Oxford University Press, Inc.[On-line]**, 2001.

LEE, S.; RAZONABLE, R. R. Current concepts on cytomegalovirus infection after liver transplantation. v. 2, n. 9, p. 325–336, 2010.

LINHARES, M. et al. Prevalence of Cytomegalovirus Antibodies in Brazilian and Japanese Populations in the North-East of Brazil areas in the North-East of Brazil . Prevalence of CMV antibodies by ELISA in the populations of different ages and of different socioeconomic status. **Microbiol. immunol.**, v. 33, n. 11, p. 975–980, 1989.

LIU, D. et al. Cytomegalovirus infection accompanied with pancreatitis after kidney transplantation. **Department of Kidney Transplantation, Guangz, China**, v. 56, p. 8–9, 2005.

LONEY, P. L. et al. Critical appraisal of the health research literature prevalence or incidence of a health problem. **Chronic Diseases and Injuries in Canada**, v. 19, n. 4, p. 170, 1998.

LOPO, S. et al. Seroprevalence to cytomegalovirus in the Portuguese population , 2002-2003. p. 2002–2003, 2011.

MACHADO, C. et al. Infecção perinatal por citomegalovirus em hospital

publico do municipio de São Paulo: Estudo prospectivo. **Revista Instituto Tropical Sao Paulo**, p. 33 (2): 159-166, mar-abr, 1991, 1991.

MANAUS, A. DIARIO O. DO E. DO A. Nº 31. 25. Lei Complementar Estadual nº 52 de 30 de maio de 2007. **Lei Complementar Estadual nº 52 de 30 de maio de 2007**, 2007.

MANICKLAL, S. et al. The “ Silent ” Global Burden of Congenital Cytomegalovirus. v. 26, n. 1, p. 86–102, 2013.

MARIN, L. J. et al. Prevalence and clinical aspects of CMV congenital Infection in a low-income population. **Virology Journal**, p. 1–5, 2016.

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**, v. 32, n. 1, p. 45–49, 2010.

MAY, U. Glossary of Terms in The Cochrane Collaboration. n. May, 2005.

MELLO, A. et al. Cytomegalovirus infection in a day-care center in the municipality of São Paulo. **Revista Instituto Tropical Sao Paulo**, p. Vol.38 no.3 May/jun 1996, 1996.

MIURA, C. et al. The prevalence of congenital ytomegalovirus infection in newborn infants at an intensive care unit in a public hospital. **Jornal de Pediatria**, 2006.

MUSSI-PINHATA, M. M. et al. Birth Prevalence and Natural History of Congenital Cytomegalovirus Infection in a Highly Seroimmune Population. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n. 4, p. 522–528, 2009.

OLIVEIRA, N. et al. Infection by cytomegalovirus in pacientes with neonatal cholestasis. **Pediatric Gastroenterology**, v. 39, n. 2, p. 132–136, 2002.

ONO, G. Guia de Condutas em Infecção e Doença por Citomegalovírus em Transplante de Rim e Rim / Pâncreas. **Grupo de infecção em transplante de órgãos sólidos - Escola Paulista de Medicina**, 2010.

PAULIE, S.; PERLMANN, H. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. **eLS**, 2003.

PAWŁOWSKA, M.; HALOTA, W. [CMV infections]. **Przegląd epidemiologiczny**, v. 58 Suppl 1, p. 17–21, 2004.

PEREIRA, M. G.; GALVÃO, T. F. **Extração, avaliação da qualidade e síntese dos dados para revisão sistemática Epidemiologia e Serviços de Saúde** scielo , , 2014.

PIERROTTI, C. et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. p. 515–523, 2015.

PILLAY, D.; GRIFFITHS, P. D. Diagnosis of cytomegalovirus infection : a review. p. 183–188, 1992.

RAMANAN, P.; RAZONABLE, R. R. Cytomegalovirus Infections in Solid Organ Transplantation : A Review. v. 45, n. 3, p. 260–271, 2013.

REVELLO, M. G.; GERNA, G. Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother , Fetus , and Newborn Infant. v. 15, n. 4, p. 680–715, 2002.

SANTOS, D. V. V. et al. Congenital cytomegalovirus infection in a neonatal intensive care unit in Brazil evaluated by PCR and association with perinatal aspects. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 42, n. 3, p. 129–132, jun. 2000.

SENN, S. et al. The quality of systematic reviews. **Bmj**, v. 321, n. 7256, p. 297, 2000.

SNYDER, L. D. et al. Cytomegalovirus pneumonitis is a risk for bronchiolitis

obliterans syndrome in lung transplantation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 181, n. 12, p. 1391–1396, 2010.

SOUZA, M. A. et al. Soroprevalência de anticorpos contra citomegalovírus em doadores de sangue do Sul do Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 4, p. 359–361, 2010.

SPANO, L. C. et al. Cytomegalovirus in human abortion in Espírito Santo, Brazil. **J Clin Virol**, v. 25, p. S173-8, 2002.

SPANO, L. C. et al. Prevalence of human cytomegalovirus infection in pregnant and non-pregnant women. **Journal of Infection**, v. 48, n. 3, p. 213–220, 2004.

STEWART, L. A. Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data. **Statistics in medicine**, v. 14, n. 19, p. 2057–2079, 1995.

SUASSUNA, J. H.; LEITE, L. L.; VILLELA, L. H. Prevalence of cytomegalovirus infection in different patient groups of an urban university in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 28, n. 2, p. 105–108, 1995.

SWANSON, E. C.; SCHLEISS, M. R. Congenital Cytomegalovirus Infection: New Prospects for Prevention and Therapy. v. 60, n. 2, p. 1–17, 2014.

SWEET, C. The pathogenicity of cytomegalovirus. v. 23, n. March, 1999.

SWINGLER, G. H.; VOLMINK, J.; IOANNIDIS, J. P. A. Number of published systematic reviews and global burden of disease: database analysis. **Bmj**, v. 327, n. 7423, p. 1083–1084, 2003.

TAN, B. H. Cytomegalovirus Treatment. p. 256–270, 2014.

TAYLOR, G. H. Cytomegalovirus is not highly contagious and is contracted from close personal contact with persons who excrete the virus in their bodily fluids. n. Cmv, p. 519–524, 2003.

TOMTISHEN III, J. Human cytomegalovirus tegument proteins (pp65, pp71, pp150, pp28). **Virology Journal**, v. 9, n. 1, p. 22, 2012.

VAN BOVEN, M. et al. Infectious reactivation of cytomegalovirus explaining age- and sex-specific patterns of seroprevalence. **PLOS Computational Biology**, v. 13, n. 9, p. e1005719, 26 set. 2017.

VAN ZUYLEN, W. J. et al. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical presentation, epidemiology, diagnosis and prevention. **Obstetric medicine**, v. 7, n. 4, p. 140–6, dez. 2014.

VANČÍKOVÁ, Z.; DVORÁK, P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent and immunocompromised individuals--a review. **Current drug targets. Immune, endocrine and metabolic disorders**, v. 1, n. 2, p. 179–87, ago. 2001.

VIACAVA, F. Informações em saúde: a importância dos inquéritos populacionais Health information: the relevance of health surveys DEBATE DEBATE. p. 607–621, 2002.

VOIGT, S.; SCHAFFRATH ROSARIO, A.; MANKERTZ, A. Cytomegalovirus Seroprevalence Among Children and Adolescents in Germany: Data From the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS), 2003–2006. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 3, n. 1, p. ofv193, jan. 2016.

WANG, C. et al. Cytomegalovirus IgM Seroprevalence among Women of Reproductive Age in the United States. **PLOS ONE**, v. 11, n. 3, p. e0151996, 18 mar. 2016.

YAMAMOTO, A. Y.; FIGUEIREDO, L. T. M.; MUSSI-PINHATA, M. M. Prevalência e aspectos clínicos da infecção congênita por citomegalovírus Prevalence and clinical aspects of congenital cytomegalovirus infection. **Jornal de Pediatria**, v.

75, p. 23–28, 1999.

YU, H. et al. Small-area estimation of health insurance coverage for California legislative districts. **American journal of public health**, v. 97, n. 4, p. 731–737, 2007.

ZIEMANN, M.; HENNIG, H. Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infections: Which is the optimal strategy? **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, v. 41, n. 1, p. 40–44, 2014.

APÊNDICES

Apêndice A. Termo de consentimento Livre e Esclarecido



Convidamos o (a) Sr (a) para participar da Pesquisa "FATORES ASSOCIADOS AO ACESSO E USO DE INSUMOS E SERVIÇOS DE SAÚDE NA ZONA METROPOLITANA DE MANAUS", sob a responsabilidade do pesquisador Prof. Dr. Marcus Tolentino Silva, a qual pretende descrever a situação de acesso, utilização e qualidade da atenção à saúde na Zona Metropolitana de Manaus.

Sua participação é voluntária e se dará por meio de uma entrevista, onde faremos perguntas a respeito de sua vida e características pessoais, da sua condição de saúde e sobre acesso aos serviços de saúde. São previstos de 20 a 30 minutos de duração.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são mínimos ou inexistentes. As informações que serão fornecidas são confidenciais. Quando os resultados do trabalho forem divulgados, serão de forma global e anônimos. Não haverá detalhamento de cada indivíduo, então a sua privacidade será mantida. Não será necessário efetuar qualquer pagamento. Se você aceitar participar, estará contribuindo para conhecer a situação atual e apontar possíveis soluções do acesso a serviços de saúde.

Se depois de consentir em sua participação o Sr (a) desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. O (a) Sr (a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com o pesquisador na Faculdade de Medicina da UFAM, no endereço Rua Afonso Pena, 1053, pelos telefones (92) 3343-7957 ou (92) 98413-4388 ou (92) 98400-2172 ou poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFAM, na Rua Teresina, 495, Adrianópolis, Manaus-AM, telefone (92) 3305-5130.

Consentimento Pós-Informação

Eu, _____, fui informado sobre o que o pesquisador quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar do projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

Assinatura para autorização: _____

ou Impressão digital:

Assinatura do entrevistador: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____

Cidade: _____, Amazonas, _____ / _____ / _____

Apêndice B. Questionário utilizado no inquérito.

SITUAÇÃO DE SAÚDE NA REGIÃO METROPOLITANA DE MANAUS

Seja bem-vindo ao nosso estudo! Por favor, complete adequadamente todas as perguntas do questionário. Suas respostas nos ajudarão a compreender como o poder público poderá melhorar a saúde das pessoas que vivem na Região Metropolitana de Manaus. Você demorará entre 20 a 30 minutos para completar esse questionário.

SOBRE SUA CASA

Agora vou fazer algumas perguntas sobre itens do domicílio. Todos os itens de eletroeletrônicos que vou citar devem estar funcionando, incluindo os que estão guardados. Caso não estejam funcionando, considere apenas se tiver intenção de consertar ou repor nos próximos seis meses.

C01. Quantidade de automóveis de passeio exclusivamente para uso particular	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4+ ☐
C02. Quantidade de empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4+ ☐
C03. Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4+ ☐
C04. Quantidade de banheiros	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4+ ☐
C05. DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4+ ☐
C06. Quantidade de geladeiras	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4+ ☐
C07. Quantidade de freezers independentes ou parte da geladeira duplex	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4+ ☐
C08. Quantidade de microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4+ ☐
C09. Quantidade de lavadoras de louças	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4+ ☐
C10. Quantidade de fornos de micro-ondas	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4+ ☐
C11. Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4+ ☐

C12. Quantidade de máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca

0	1	2	3	4+
☐	☐	☐	☐	☐

C13. A água utilizada neste domicílio é proveniente de?

1 ☐ Rede geral de distribuição 2 ☐ Poço ou nascente 3 ☐ Outro meio

C14. Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:

1 ☐ Asfaltada/Pavimentada 2 ☐ Terra/Cascalho

C15. Qual é o grau de instrução do chefe da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio.

01 ☐ Analfabeto	06 ☐ Médio (colegial, 2º grau) incompleto
02 ☐ Fundamental I (primário) incompleto	07 ☐ Médio (colegial, 2º grau) completo
03 ☐ Fundamental I (primário) completo	08 ☐ Superior incompleto
04 ☐ Fundamental II (ginásio, 1º grau) incompleto	09 ☐ Superior completo
05 ☐ Fundamental II (ginásio, 1º grau) completo	10 ☐ Pós-graduação

C16. Rendimento domiciliar mensal total R\$

C17. Número de pessoas que moram nesse domicílio pessoas

C18. Número de crianças (abaixo de cinco anos) que moram nesse domicílio pessoas

C19. O seu domicílio está cadastrado na unidade de saúde da família? 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ Não sei

C20. Quando o seu domicílio foi cadastrado na unidade saúde da família?

1 ☐ Há menos de 2 meses 2 ☐ De 2 a 6 meses 3 ☐ De 6 meses a 1 ano 4 ☐ Há um ano ou mais 5 ☐ Não foi cadastrado

C21. Nos últimos 12 meses, com que frequência o seu domicílio recebeu uma visita de algum Agente Comunitário ou algum membro da Equipe de Saúde da Família?

1 ☐ Mensalmente 2 ☐ A cada dois meses 3 ☐ De duas a quatro vezes 4 ☐ Uma vez 5 ☐ Nunca recebeu

C22. Nos últimos 12 meses, com que frequência o seu domicílio recebeu uma visita de algum agente de endemias (como a dengue, por exemplo)?

1 ☐ Mensalmente 2 ☐ A cada dois meses 3 ☐ De duas a quatro vezes 4 ☐ Uma vez 5 ☐ Nunca recebeu

C23. Sobre a presença dos produtos abaixo no domicílio?

Está estocado em casa?	É artesanal?	Está guardado em local alto ou trancado?
------------------------	--------------	--

Água sanitária	1 ☐ Sim 2 ☐ Não	1 ☐ Sim 2 ☐ Não	1 ☐ Sim 2 ☐ Não
Amaciante	1 ☐ Sim 2 ☐ Não	1 ☐ Sim 2 ☐ Não	1 ☐ Sim 2 ☐ Não
Chumbinho para rato	1 ☐ Sim 2 ☐ Não	1 ☐ Sim 2 ☐ Não	1 ☐ Sim 2 ☐ Não
Desinfetante	1 ☐ Sim 2 ☐ Não	1 ☐ Sim 2 ☐ Não	1 ☐ Sim 2 ☐ Não
Detergente	1 ☐ Sim 2 ☐ Não	1 ☐ Sim 2 ☐ Não	1 ☐ Sim 2 ☐ Não
Inseticida	1 ☐ Sim 2 ☐ Não	1 ☐ Sim 2 ☐ Não	1 ☐ Sim 2 ☐ Não
Medicamento	1 ☐ Sim 2 ☐ Não	1 ☐ Sim 2 ☐ Não	1 ☐ Sim 2 ☐ Não
Sabão	1 ☐ Sim 2 ☐ Não	1 ☐ Sim 2 ☐ Não	1 ☐ Sim 2 ☐ Não
Soda cáustica	1 ☐ Sim 2 ☐ Não	1 ☐ Sim 2 ☐ Não	1 ☐ Sim 2 ☐ Não

SOBRE O SEU TRABALHO

T01. Você está exposto a algum desses fatores?

a. Trabalho em horário noturno	1 ☐ Sim 2 ☐ Não
b. Trabalho em regime de turnos ininterruptos (24 horas seguidas)	1 ☐ Sim 2 ☐ Não
c. Manuseio de substâncias químicas	1 ☐ Sim 2 ☐ Não
d. Exposição a ruído (barulho intenso)	1 ☐ Sim 2 ☐ Não
e. Exposição longa ao sol	1 ☐ Sim 2 ☐ Não
f. Manuseio de material radioativo (transporte, recebimento, armazenagem, trabalho com raio-x)	1 ☐ Sim 2 ☐ Não
g. Manuseio de resíduos urbanos (lixo)	1 ☐ Sim 2 ☐ Não
h. Envolvimento em atividades que levam ao nervosismo	1 ☐ Sim 2 ☐ Não
i. Exposição a material biológico (sangue, agulhas, secreções)	1 ☐ Sim 2 ☐ Não
j. Exposição a poeira industrial (pó de pedra, granito, amianto, mineração em geral, outras poeiras)	1 ☐ Sim 2 ☐ Não

SOBRE A COBERTURA DE PLANO DE SAÚDE

PS01. Você tem algum plano de saúde médico, particular, de empresa ou órgão público?	1 ☐ Sim 2 ☐ Não
PS02. Você tem algum plano de saúde odontológico, particular, de empresa ou órgão público?	1 ☐ Sim

2 ☐
Não

PS03. O plano de saúde (único ou principal) que você possui é de instituição de assistência de servidor público (municipal, estadual ou militar)?

1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ Não tenho plano de saúde

PS04. Há quanto tempo sem interrupção você possui esse plano de saúde?

1 ☐ Até 6 meses 2 ☐ Mais de 6 meses até 1 ano 3 ☐ Mais de 1 ano até 2 anos 4 ☐ Mais de 2 anos 5 ☐ Não tenho plano de saúde

PS05. Você considera este plano de saúde:

1 ☐ Muito bom 2 ☐ Bom 3 ☐ Regular 4 ☐ Ruim 5 ☐ Muito ruim 6 ☐ Nunca usei 7 ☐ Não tenho

PS06. Qual é o valor da mensalidade deste plano de saúde?

1 ☐ Menos de R\$50,00 5 ☐ De R\$300,00 a menos de R\$500,00
 2 ☐ De R\$50,00 a menos de R\$100,00 6 ☐ De R\$500,00 a menos de R\$1000,00
 3 ☐ De R\$100,00 a menos de R\$200,00 7 ☐ R\$1000,00 e mais
 4 ☐ De R\$200,00 a menos de R\$300,00 8 ☐ Não tenho plano de saúde

SOBRE O USO DE INSUMOS E SERVIÇOS DE SAÚDE

1 ☐
SS01. Você costuma procurar o mesmo lugar, mesmo médico ou mesmo serviço de saúde quando precisa de atendimento de saúde?
2 ☐
Sim
Não

SS02. Quando está doente ou precisando de atendimento de saúde você costuma procurar:

01 ☐ Farmácia	05 ☐ Outro tipo de Pronto Atendimento	09 ☐ Ambulatório ou consultório de empresa ou sindicato	11 ☐ No domicílio, com profissional da equipe de saúde da família
02 ☐ Unidade básica de saúde (posto ou centro de saúde ou unidade de saúde da família)	06 ☐ Pronto-socorro ou emergência de hospital público	10 ☐ Pronto-atendimento ou emergência de hospital privado	12 ☐ No domicílio, com médico particular
03 ☐ Centro de Especialidades, Policlínica pública ou PAM – Posto de Assistência Médica	07 ☐ Hospital público/ambulatório particular ou clínica privada		13 ☐ Outro serviço (Especifique:)
04 ☐ UPA (Unidade de Pronto Atendimento)	08 ☐ Consultório particular ou clínica privada		

SS03. Onde fica o serviço em que o(a) sr(a) costuma buscar atendimento de saúde?

1 ☐ Na mesma cidade que o(a) sr(a) mora 2 ☐ Em outra cidade

SS04. Quando você consultou um médico pela última vez?

1 ☐ Nos últimos meses 2 ☐ De 1 ano a menos de 2 anos 3 ☐ De 2 anos a menos de 3 anos 4 ☐ 3 anos ou mais 5 ☐ Nunca foi ao médico (pule para)

anos	mais	SS10)
------	------	-------

SS05. Quantas vezes você consultou o médico nos últimos 12 meses? vezes

SS06. Que tipo de médico o/a atendeu na sua última consulta?

- 1 ☐ Médico da família ou generalista 4 ☐ Médico especialista (cardiologista, nefrologista, oftalmologista, dermatologista, urologista, oncologista, otorrinolaringologista, etc.)
 2 ☐ Clínico geral 5 ☐ Outra forma (especifique)
 3 ☐ Ginecologista

SS07. Na última vez que o sr(a) foi ao médico, quanto tempo ficou em fila esperando o atendimento (desde a hora que chegou ao serviço de saúde até conseguir atendimento com o médico)? horas minutos

SS08. Quanto tempo durou a consulta médica? horas minutos

SS09. De um modo geral, como o(a) sr(a) avalia o atendimento recebido quanto:

a. À disponibilidade de equipamentos necessários para a consulta médica?	1 ☐ Muito bom	2 ☐ Bom	3 ☐ Regular	4 ☐ Ruim	5 ☐ Muito ruim
b. Ao espaço disponível para a consulta médica?	1 ☐ Muito bom	2 ☐ Bom	3 ☐ Regular	4 ☐ Ruim	5 ☐ Muito ruim
c. Ao tempo gasto com deslocamento?	1 ☐ Muito bom	2 ☐ Bom	3 ☐ Regular	4 ☐ Ruim	5 ☐ Muito ruim
d. Ao tempo de espera até ser atendido?	1 ☐ Muito bom	2 ☐ Bom	3 ☐ Regular	4 ☐ Ruim	5 ☐ Muito ruim
e. À forma como os atendentes o/a receberam?	1 ☐ Muito bom	2 ☐ Bom	3 ☐ Regular	4 ☐ Ruim	5 ☐ Muito ruim
f. À limpeza das instalações, incluindo os banheiros?	1 ☐ Muito bom	2 ☐ Bom	3 ☐ Regular	4 ☐ Ruim	5 ☐ Muito ruim
g. Às habilidades do médico para tratá-lo (a)?	1 ☐ Muito bom	2 ☐ Bom	3 ☐ Regular	4 ☐ Ruim	5 ☐ Muito ruim
h. Ao respeito do médico na maneira de atendê-lo(a)	1 ☐ Muito bom	2 ☐ Bom	3 ☐ Regular	4 ☐ Ruim	5 ☐ Muito ruim
i. À clareza nas explicações do médico?	1 ☐ Muito bom	2 ☐ Bom	3 ☐ Regular	4 ☐ Ruim	5 ☐ Muito ruim
j. À possibilidade de falar em privacidade com o médico?	1 ☐ Muito bom	2 ☐ Bom	3 ☐ Regular	4 ☐ Ruim	5 ☐ Muito ruim
l. À disponibilidade de tempo para fazer perguntas sobre o seu problema ou	1 ☐ Muito bom	2 ☐ Bom	3 ☐ Regular	4 ☐ Ruim	5 ☐ Muito

tratamento?

m. À liberdade em escolher o médico?

1 ☐
bom

Muito

2 ☐
Bom3 ☐
Regular4 ☐
Ruim5 ☐
Muito
ruim

SS10. Quando você consultou um dentista pela última vez?

1 ☐ Nos doze últimos meses 2 ☐ De 1 ano a menos de 2 anos 3 ☐ De 2 anos a menos de 3 anos 4 ☐ 3 anos ou mais 5 ☐ Nunca fui ao dentista

SS11. Nos últimos 15 dias (duas semanas), você procurou algum lugar, serviço ou profissional de saúde para atendimento relacionado à própria saúde?

1 ☐ Sim
2 ☐ Não

SS12. Qual foi o motivo principal pelo qual você procurou atendimento relacionado à saúde nas duas últimas semanas?

00 ☐ Não procurei atendimento	03 ☐ Problema odontológico	06 ☐ Pré-natal	10 ☐ Vacinação	13 ☐ Outro (Especifique):
01 ☐ Acidente ou lesão	04 ☐ Reabilitação ou terapia	07 ☐ Consultapediátrica	11 ☐ Outro atendimento preventivo	
02 ☐ Doença	05 ☐ Continuação de tratamento	08 ☐ Parto	12 ☐ Solicitação de atestado de saúde	
		09 ☐ Exame complementar de diagnóstico		

SS13. Onde você procurou atendimento de saúde por este motivo nas duas últimas semanas?

00 ☐ Não procurei atendimento	04 ☐ UPA (Unidade de Pronto Atendimento)	07 ☐ Hospital público/ambatório	10 ☐ Pronto-atendimento ou emergência de hospital privado	13 ☐ Outro serviço (Especifique):
01 ☐ Farmácia	05 ☐ Outro tipo de Pronto Atendimento	08 ☐ Consultório particular ou clínica privada	11 ☐ No domicílio, com profissional da equipe de saúde da família	
02 ☐ Unidade básica de saúde (posto ou centro de saúde ou unidade de saúde da família)	06 ☐ Pronto-socorro ou emergência de hospital público	09 ☐ Ambulatório ou consultório de empresa ou sindicato	12 ☐ No domicílio, com médico particular (24 horas)	
03 ☐ Centro de Especialidades, Policlínica pública ou PAM – Posto de Assistência Médica				

SS14. Você foi atendido na primeira tentativa?

1 ☐ Sim 2 ☐ Não 00 ☐ Não procurei atendimento

SS15. Por qual motivo você não foi atendido(a) quando procurou atendimento de saúde nas duas últimas semanas?

- 00 ☐ Não procurei atendimento
 1 ☐ Não consegui vaga ou pegar senha
 2 ☐ Não tinha médico atendendo
 3 ☐ Não tinha dentista atendendo
 4 ☐ Não havia serviço ou profissional de saúde especializado para atender
 5 ☐ Esperou muito e desistiu
 6 ☐ O serviço de saúde não estava funcionando
 7 ☐ Os equipamentos do serviço de saúde não estavam funcionando ou disponíveis para uso
 8 ☐ Não podia pagar pela consulta
 9 ☐ Outro:

SS16. Nas duas últimas semanas, quantas vezes você voltou a procurar atendimento de saúde por este motivo? vezes

SS17. Qual foi o principal atendimento de saúde que você recebeu?

- 00 ☐ Não procurei atendimento
 01 ☐ Consulta médica
 02 ☐ Consulta odontológica
 03 ☐ Consulta com outro profissional de saúde (fisioterapeuta, fonoaudiólogo, psicólogo, nutricionista, enfermeiro, etc.)
 04 ☐ Atendimento com agente comunitário de saúde
 05 ☐ Atendimento com parteira
 06 ☐ Atendimento na farmácia
 07 ☐ Vacinação
 08 ☐ Injeção, curativo ou medição de pressão arterial
 09 ☐ Quimioterapia, radioterapia, hemodiálise ou hemoterapia
 10 ☐ Exames laboratoriais ou de imagem ou exames complementares de diagnóstico
 11 ☐ Gesso ou imobilização
 12 ☐ Pequena cirurgia em ambulatório
 13 ☐ Internação hospitalar
 14 ☐ Marcação de consulta
 15 ☐ Práticas complementares como acupuntura, homeopatia e fitoterapia
 16 ☐ Outro atendimento (Especifique):

SS18. Nas duas últimas semanas, por qual motivo você não procurou serviço de saúde?

- 01 ☐ Não houve necessidade
 02 ☐ Não tinha dinheiro
 03 ☐ O local de atendimento era distante ou de difícil acesso
 04 ☐ Horário incompatível
 05 ☐ O atendimento é muito demorado
 06 ☐ O estabelecimento não possuía especialista compatível com suas necessidades
 07 ☐ Achou que não tinha direito
 08 ☐ Não tinha quem o(a) acompanhasse
 09 ☐ Não gostava dos profissionais do estabelecimento
 10 ☐ Greve nos serviços de saúde
 11 ☐ Dificuldade de transporte
 12 ☐ Outro motivo (Especifique)

SS19. Nos últimos 12 meses, quantas vezes você esteve internado(a) em hospital por 24 horas ou mais? vezes

SS20. Qual foi o principal atendimento de saúde que você recebeu quando esteve internado(a) (pela última vez) nos doze últimos meses?

- | | |
|--|---|
| 1 ☐ Parto normal | 5 ☐ Cirurgia |
| 2 ☐ Parto cesáreo | 6 ☐ Exames complementares de diagnóstico |
| 3 ☐ Tratamento clínico | 7 ☐ Outro: |
| 4 ☐ Tratamento psiquiátrico | 3 ☐ Não tive internado(a) |

SS21. O estabelecimento de saúde em que você esteve internado(a) (pela última vez) nos últimos 12 meses era:

- 1 ☐ Público 2 ☐ Privado 3 ☐ Não sabe 3 ☐ Não tive internado(a)

SS22. A última internação de você nos últimos 12 meses foi coberta por algum plano de saúde?

- 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ Não tive internado(a)

SS23. Você pagou algum valor por esta última internação?

- 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ Não tive internado(a)

SS24. Sua última internação foi feita através do Sistema Único de Saúde (SUS)?

- 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ Não tive internado(a)

SS25. Na última vez que você foi internado(a), como foi o atendimento recebido?

- 1 ☐ Muito bom 2 ☐ Bom 3 ☐ Regular 4 ☐ Ruim 5 ☐ Muito ruim 6 ☐ Não se aplica

SS26. Nos últimos 12 meses, você teve atendimento de emergência em seu domicílio?

- 1 ☐ Sim
2 ☐ Não

SS27. O atendimento domiciliar foi coberto por algum plano de saúde?

- 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ Não tive atendimento domiciliar

SS28. Você pagou algum valor pelo atendimento domiciliar?

- 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ Não tive atendimento domiciliar

SS29. O atendimento domiciliar foi feito através do Sistema Único de Saúde (SUS)?

- 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ Não tive atendimento domiciliar

SS30. Na última vez que você teve atendimento de urgência no domicílio, como foi o atendimento recebido?

- 1 ☐ Muito bom 3 ☐ Regular 5 ☐ Muito ruim
2 ☐ Bom 4 ☐ Ruim 6 ☐ Não tive atendimento domiciliar

SS31. Neste atendimento, você foi transportado por ambulância para um serviço de saúde?

- 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ Não houve atendimento domiciliar

medicamento	problema de saúde	quanto tempo?		aquisição
a.			1 ☐ Médico 2 ☐ Balconista 3 ☐ Farmacêutico 4 ☐ Parentes / Vizinhos 5 ☐ Conta Própria 6 ☐ Outra:	1 ☐ Plano de saúde 2 ☐ Farmácia Popular 3 ☐ Serviço público de saúde (centro/hospital) 4 ☐ Drogaria 5 ☐ Outro:
b.			1 ☐ Médico 2 ☐ Balconista 3 ☐ Farmacêutico 4 ☐ Parentes / Vizinhos 5 ☐ Conta Própria 6 ☐ Outra:	1 ☐ Plano de saúde 2 ☐ Farmácia Popular 3 ☐ Serviço público de saúde (centro/hospital) 4 ☐ Drogaria 5 ☐ Outro:
c.			1 ☐ Médico 2 ☐ Balconista 3 ☐ Farmacêutico 4 ☐ Parentes / Vizinhos 5 ☐ Conta Própria 6 ☐ Outra:	1 ☐ Plano de saúde 2 ☐ Farmácia Popular 3 ☐ Serviço público de saúde (centro/hospital) 4 ☐ Drogaria 5 ☐ Outro:
d.			1 ☐ Médico 2 ☐ Balconista 3 ☐ Farmacêutico 4 ☐ Parentes / Vizinhos 5 ☐ Conta Própria 6 ☐ Outra:	1 ☐ Plano de saúde 2 ☐ Farmácia Popular 3 ☐ Serviço público de saúde (centro/hospital) 4 ☐ Drogaria 5 ☐ Outro:
e.			1 ☐ Médico 2 ☐ Balconista 3 ☐ Farmacêutico 4 ☐ Parentes / Vizinhos 5 ☐ Conta Própria 6 ☐ Outra:	1 ☐ Plano de saúde 2 ☐ Farmácia Popular 3 ☐ Serviço público de saúde (centro/hospital) 4 ☐ Drogaria 5 ☐ Outro:
f.			1 ☐ Médico 2 ☐ Balconista 3 ☐ Farmacêutico 4 ☐ Parentes / Vizinhos 5 ☐ Conta Própria 6 ☐ Outra:	1 ☐ Plano de saúde 2 ☐ Farmácia Popular 3 ☐ Serviço público de saúde (centro/hospital) 4 ☐ Drogaria 5 ☐ Outro:

g.			1 ☐ Médico 2 ☐ Balconista 3 ☐ Farmacêutico 4 ☐ Parentes / Vizinhos 5 ☐ Conta Própria 6 ☐ Outra:	1 ☐ Plano de saúde 2 ☐ Farmácia Popular 3 ☐ Serviço público de saúde (centro/hospital) 4 ☐ Drogaria 5 ☐ Outro:
h.			1 ☐ Médico 2 ☐ Balconista 3 ☐ Farmacêutico 4 ☐ Parentes / Vizinhos 5 ☐ Conta Própria 6 ☐ Outra:	1 ☐ Plano de saúde 2 ☐ Farmácia Popular 3 ☐ Serviço público de saúde (centro/hospital) 4 ☐ Drogaria 5 ☐ Outro:

SS40. O sr(a) usou ou vai usar algum medicamento na data de hoje (dia da entrevista)?	1 ☐ Sim 2 ☐ Não
---	---

SOBRE O USO DE ÁLCOOL, TABACO E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

AT01. Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou essa(s) substância(s)?	Nunca	1 ou 2 vezes	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente ou quase todos os dias
a. derivados do tabaco ¹	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
b. bebidas alcoólicas ²	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
c. maconha ³	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
d. cocaína, crack ⁴	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
e. anfetaminas ou êxtase ⁵	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
f. inalantes ⁶	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
g. hipnóticos/sedativos ⁷	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐

AT02. Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir?	Nunca	1 ou 2 vezes	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente ou quase todos os dias
a. derivados do tabaco	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
b. bebidas alcoólicas	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
c. maconha	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
d. cocaína, crack	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
e. anfetaminas ou êxtase	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
f. inalantes	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
g. hipnóticos/sedativos	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐

¹cigarro, charuto, cachimbo, fumo de corda

²cerveja, vinho, champagne, licor, pinga, uísque, vodca, vermouths, caninha, rum tequila, gin

³baseado, erva, liamba, diamba, birra, fuminho, fumo, mato, bagulho, pango, manga-rosa, massa, haxixe, skank, etc

⁴coca, pó, branquinha, nuvem, farinha, neve, pedra, caximbo, brilho

⁵bolinhas, rebites, bifetamina, moderine, MDMA

⁶solventes, cola de sapateiro, tinta, esmalte, corretivo, verniz, tinner, clorofórmio, tolueno, gasolina, éter, lança perfume, cheirinho da loló

⁷ansiolíticos, tranquilizantes, barbitúricos, fenobarbital, pentobarbital, benzodiazepínicos, diazepam

h. alucinógenos ⁸	☐	☐	☐	☐	☐
	1	2	3	4	5
i. opióides ⁹	☐	☐	☐	☐	☐
	1	2	3	4	5
j. outras:	☐	☐	☐	☐	☐
	1	2	3	4	5

h. alucinógenos	☐	☐	☐	☐	☐
	1	2	3	4	5
i. opióides	☐	☐	☐	☐	☐
	1	2	3	4	5
j. outras:	☐	☐	☐	☐	☐
	1	2	3	4	5

AT03. Durante os três últimos meses, com que frequência o seu consumo resultou em problema de saúde, social, legal ou financeiro?

	Nunca	1 ou 2 vezes	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente ou quase todos os dias
a. derivados do tabaco	☐	☐	☐	☐	☐
b. bebidas alcoólicas	☐	☐	☐	☐	☐
c. maconha	☐	☐	☐	☐	☐
d. cocaína, crack	☐	☐	☐	☐	☐
e. anfetaminas ou êxtase	☐	☐	☐	☐	☐
f. inalantes	☐	☐	☐	☐	☐
g. hipnóticos/sedativos	☐	☐	☐	☐	☐
h. alucinógenos	☐	☐	☐	☐	☐
i. opióides	☐	☐	☐	☐	☐
j. outras:	☐	☐	☐	☐	☐

AT04. Durante os três últimos meses, com que frequência, por causa do seu uso, você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas de você?

	Nunca	1 ou 2 vezes	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente ou quase todos os dias
a. derivados do tabaco	☐	☐	☐	☐	☐
b. bebidas alcoólicas	☐	☐	☐	☐	☐
c. maconha	☐	☐	☐	☐	☐
d. cocaína, crack	☐	☐	☐	☐	☐
e. anfetaminas ou êxtase	☐	☐	☐	☐	☐
f. inalantes	☐	☐	☐	☐	☐
g. hipnóticos/sedativos	☐	☐	☐	☐	☐
h. alucinógenos	☐	☐	☐	☐	☐
i. opióides	☐	☐	☐	☐	☐
j. outras:	☐	☐	☐	☐	☐

AT05. Há amigos, parentes ou outra pessoa que tenha demonstrado preocupação com seu uso?

	Não, nunca	Sim, nos últimos 3 meses	Sim, mas não nos últimos 3 meses
a. derivados do tabaco	☐	☐	☐
b. bebidas alcoólicas	☐	☐	☐

AT06. Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso e não conseguiu?

	Não, nunca	Sim, nos últimos 3 meses	Sim, mas não nos últimos 3 meses
a. derivados do tabaco	☐	☐	☐
b. bebidas alcoólicas	☐	☐	☐

⁸LSD, chá-de-lírio, ácido, passaporte, mescalina, peiote, cacto

⁹morfina, codeína, ópio, heroína elixir, metadona

c. maconha	1	2 ☐	3 ☐		c. maconha	1	2 ☐	3 ☐	
	☐					☐			
d. cocaína, crack	1	2 ☐	3 ☐		d. cocaína, crack	1	2 ☐	3 ☐	
	☐					☐			
e. anfetaminas ou êxtase	1	2 ☐	3 ☐		e. anfetaminas ou êxtase	1	2 ☐	3 ☐	
	☐					☐			
f. inalantes	1	2 ☐	3 ☐		f. inalantes	1	2 ☐	3 ☐	
	☐					☐			
g.hipnóticos/sedativos	1	2 ☐	3 ☐		g.hipnóticos/sedativos	1	2 ☐	3 ☐	
	☐					☐			
h. alucinógenos	1	2 ☐	3 ☐		h. alucinógenos	1	2 ☐	3 ☐	
	☐					☐			
i. opióides	1	2 ☐	3 ☐		i. opióides	1	2 ☐	3 ☐	
	☐					☐			
j. outras:	1	2 ☐	3 ☐		j. outras:	1	2 ☐	3 ☐	
	☐					☐			

SOBRE COMO VOCÊ ESTÁ SE SENTINDO

SA01. De um modo geral, qual é o seu estado de saúde?

1 ☐ Muito bom 2 ☐ Bom 3 ☐ Regular 4 ☐ Ruim 5 ☐ Muito ruim

SA02. Nas duas últimas semanas, quantos dias você deixou de realizar suas atividades habituais, por motivo de saúde? dias

SA03. Qual foi o principal motivo de saúde que impediu você de realizar suas atividades habituais nas duas últimas semanas?

00 ☐ Não fiquei impedido	05 ☐ Dor de cabeça ou	11 ☐ Asma ou bronquite	/	17 ☐ AVC ou derrame	23 ☐ Lesão provocada por outro
01 ☐ Dor nas costas, problema no pescoço ou na nuca	06 ☐ Enxaqueca	12 ☐ Pneumonia	/	18 ☐ Câncer	24 ☐ Lesão provocada por agressão ou outra violência
02 ☐ Dor nos braços ou nas mãos	07 ☐ Problemas menstruais	13 ☐ Vômito / náusea / gastrite	/	19 ☐ Depressão	25 ☐ Outro problema de saúde
03 ☐ Artrite ou reumatismo	08 ☐ Problemas da gravidez	14 ☐ Dengue	/	20 ☐ Outro problema de saúde mental	
04 ☐ DORT-doença osteomuscular relacionada ao trabalho	09 ☐ Parto	15 ☐ Malária ou outra doença do coração (como infarto, angina, insuficiência cardíaca)	/	21 ☐ Outra doença provocada por acidente de trânsito	
	10 ☐ Problema odontológico	16 ☐ Diabetes			
	Resfriado / gripe				

SA04. Nas duas últimas semanas, quantos dias você esteve acamado(a)? dias

Por favor, escolha uma das opções que melhor te descreva nesse momento.

SA05: Mobilidade

1 ☐ Não tenho problemas em andar

2 ☐ Tenho alguns problemas em andar

3 ☐ Estou limitado a ficar na cama

SA06: Cuidados pessoais	1 ☐ Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais 2 ☐ Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir 3 ☐ Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho
-------------------------	--

SA07: Atividades habituais	1 ☐ Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais 2 ☐ Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais 3 ☐ Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais
----------------------------	---

SA08: Dor/mal-estar	1 ☐ Não tenho dores ou mal-estar 2 ☐ Tenho dores ou mal-estar moderados 3 ☐ Tenho dores ou mal-estar extremos
---------------------	--

SA09: Ansiedade/depressão	1 ☐ Não estou ansioso(a) ou deprimido(a) 2 ☐ Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a) 3 ☐ Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)
---------------------------	--

Durante as últimas duas semanas, com que frequência você foi incomodado(a) pelos problemas abaixo?

SA10. Sentir-se nervoso/a, ansioso/a ou muito tenso/a			
1 ☐ Nenhuma vez	2 ☐ Vários dias	3 ☐ Mais da metade dos dias	4 ☐ Quase todos os dias

SA11. Não ser capaz de impedir ou de controlar as preocupações			
1 ☐ Nenhuma vez	2 ☐ Vários dias	3 ☐ Mais da metade dos dias	4 ☐ Quase todos os dias

SA12. Preocupar-se muito com diversas coisas			
1 ☐ Nenhuma vez	2 ☐ Vários dias	3 ☐ Mais da metade dos dias	4 ☐ Quase todos os dias

SA13. Dificuldade para relaxar			
1 ☐ Nenhuma vez	2 ☐ Vários dias	3 ☐ Mais da metade dos dias	4 ☐ Quase todos os dias

SA14. 0. Ficar tão agitado/a que se torna difícil permanecer sentado/a			
1 ☐ Nenhuma vez	2 ☐ Vários dias	3 ☐ Mais da metade dos dias	4 ☐ Quase todos os dias

SA15. Ficar facilmente aborrecido/a ou irritado/a			
1 ☐ Nenhuma vez	2 ☐ Vários dias	3 ☐ Mais da metade dos dias	4 ☐ Quase todos os dias

SA16. Sentir medo como se algo horrível fosse acontecer			
1 ☐ Nenhuma vez	2 ☐ Vários dias	3 ☐ Mais da metade dos dias	4 ☐ Quase todos os dias

SA17. Pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas			
--	--	--	--

1 ☐ Nenhuma vez	2 ☐ Vários dias	3 ☐ Mais da metade dos dias	4 ☐ Quase todos os dias
--	--	--	--

SA18. Se sentir “para baixo”, deprimido(a) ou sem perspectiva.

1 ☐ Nenhuma vez	2 ☐ Vários dias	3 ☐ Mais da metade dos dias	4 ☐ Quase todos os dias
--	--	--	--

SA19. Dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo, ou dormir mais do que de costume

1 ☐ Nenhuma vez	2 ☐ Vários dias	3 ☐ Mais da metade dos dias	4 ☐ Quase todos os dias
--	--	--	--

SA20. Se sentir cansado(a) ou com pouca energia

1 ☐ Nenhuma vez	2 ☐ Vários dias	3 ☐ Mais da metade dos dias	4 ☐ Quase todos os dias
--	--	--	--

SA21. Falta de apetite ou comendo demais

1 ☐ Nenhuma vez	2 ☐ Vários dias	3 ☐ Mais da metade dos dias	4 ☐ Quase todos os dias
--	--	--	--

SA22. Se sentir mal consigo mesmo(a) — ou achar que você é um fracasso ou que decepcionou sua família ou você mesmo(a).

1 ☐ Nenhuma vez	2 ☐ Vários dias	3 ☐ Mais da metade dos dias	4 ☐ Quase todos os dias
--	--	--	--

SA23. Dificuldade para se concentrar nas coisas, como ler o jornal ou ver televisão.

1 ☐ Nenhuma vez	2 ☐ Vários dias	3 ☐ Mais da metade dos dias	4 ☐ Quase todos os dias
--	--	--	--

SA24. Lentidão para se movimentar ou falar, a ponto das outras pessoas perceberem? Ou o oposto – estar tão agitado/a ou irrequieto/a que você fica andando de um lado para o outro muito mais do que de costume.

1 ☐ Nenhuma vez	2 ☐ Vários dias	3 ☐ Mais da metade dos dias	4 ☐ Quase todos os dias
--	--	--	--

SA25. Pensar em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto(a).

1 ☐ Nenhuma vez	2 ☐ Vários dias	3 ☐ Mais da metade dos dias	4 ☐ Quase todos os dias
--	--	--	--

SOBRE A QUALIDADE DA SUA RESPIRAÇÃO

RE01. Você tem tido falta de ar ou chiado no peito em algum momento nos últimos 12 meses?	1 ☐ Não	2 ☐ Sim
---	--------------------------------	--------------------------------

RE02. Você já se sentiu totalmente sem fôlego quando apresentou chiado no peito?	1 ☐ Não	2 ☐ Sim
--	--------------------------------	--------------------------------

RE03. Você sentiu essa falta de ar ou chiado no peito quando você não estava resfriado/gripado?	1 ☐ Não	2 ☐ Sim
---	--------------------------------	--------------------------------

RE04. Você acordou com sensação de aperto no peito em algum momento nos últimos 12 meses? 1 ☐ Não Sim 2 ☐

RE05. Você já acordou com um ataque de falta de ar em algum momento nos últimos 12 meses? 1 ☐ Não Sim 2 ☐

RE06. Você já foi acordado por um ataque de tosse em algum momento nos últimos 12 meses? 1 ☐ Não Sim 2 ☐

RE07. Você teve algum ataque de asma nos últimos 12 meses? 1 ☐ Não Sim 2 ☐

RE08. Você está atualmente tomando algum remédio (incluindo nebulização, inaladores, sprays, bombinhas, xaropes ou comprimidos) para asma? 1 ☐ Não Sim 2 ☐

RE09. Você tem algum tipo de alergia nasal (coriza, entupimento nasal, coceira, espirros frequentes)? 1 ☐ Não Sim 2 ☐

RE10. Durante as últimas quatro semanas, quantas vezes sentiu falta de ar:
1 ☐ Nunca 2 ☐ Poucas vezes 3 ☐ Algumas vezes 4 ☐ Maioria das vezes 5 ☐ Toda hora

RE11. Você já expulsou alguma coisa ao tossir, como muco ou catarro?
1 ☐ Nunca 2 ☐ Apenas ocasionalmente 3 ☐ Sim, alguns dias ao mês 4 ☐ Sim, quase todos os dias da semana 5 ☐ Sim, todos os dias

RE12. Durante o último ano você reduziu as suas atividades cotidianas por problemas respiratórios?
1 ☐ Nunca 2 ☐ Quase nada 3 ☐ Nenhuma vez 4 ☐ Sim 5 ☐ Sim, muito

RE13. Você já fumou 100 cigarros em toda a sua vida?
1 ☐ Não 2 ☐ Sim 3 ☐ Não Sei

SOBRE A PRESENÇA DE DOENÇAS

DO01. Algum médico já lhe deu o diagnóstico de hipertensão arterial (pressão alta)? 1 ☐ Não Sim 2 ☐

DO02. Algum médico já lhe deu o diagnóstico de diabetes? 1 ☐ Não Sim 2 ☐

DO03. Algum médico já lhe deu o diagnóstico de colesterol alto? 1 ☐ Não Sim 2 ☐

DO04. Algum médico já lhe deu o diagnóstico de uma doença do coração, tais como infarto, angina, insuficiência cardíaca ou outra? 1 ☐ Não Sim 2 ☐

DO05. Algum médico já lhe deu o diagnóstico de AVC (Acidente Vascular cerebral) ou derrame?	1 ☐ Não	Sim2 ☐
---	--------------------------------	-------------------------------

DO06. Algum médico já lhe deu o diagnóstico de asma (ou bronquite asmática)?	1 ☐ Não	Sim2 ☐
--	--------------------------------	-------------------------------

DO07. Algum médico já lhe deu o diagnóstico de artrite ou reumatismo?	1 ☐ Não	Sim2 ☐
---	--------------------------------	-------------------------------

DO08. O(a) sr(a) tem algum problema crônico de coluna, como dor crônica nas costas ou no pescoço, lombalgia, dor ciática, problemas nas vértebras ou disco?	1 ☐ Não	Sim2 ☐
---	--------------------------------	-------------------------------

DO09. Algum médico ou profissional de saúde mental (como psiquiatra ou psicólogo) já lhe deu o diagnóstico de depressão?	1 ☐ Não	Sim2 ☐
--	--------------------------------	-------------------------------

DO10. Algum médico ou profissional de saúde mental (como psiquiatra ou psicólogo) já lhe deu o diagnóstico de outra doença mental, como esquizofrenia, transtorno bipolar, psicose ou TOC (Transtorno Obsessivo Compulsivo)?	1 ☐ Não	Sim2 ☐
--	--------------------------------	-------------------------------

DO11. Algum médico já lhe deu o diagnóstico de alguma doença no pulmão, tais como enfisema pulmonar, bronquite crônica ou DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)?	1 ☐ Não	Sim2 ☐
--	--------------------------------	-------------------------------

DO12. Algum médico já lhe deu algum diagnóstico de câncer?	1 ☐ Não	Sim2 ☐
--	--------------------------------	-------------------------------

DO13. Algum médico já lhe deu o diagnóstico de insuficiência renal crônica?	1 ☐ Sim2 ☐ Não	
---	--	--

DO14. Algum médico já lhe deu algum diagnóstico de outra doença crônica, física ou mental, ou doença de longa duração (de mais de 6 meses de duração)? Qual?	1 ☐ Não	Sim2 ☐
--	--------------------------------	-------------------------------

DO15. Nos últimos 12 meses algum médico lhe deu um diagnóstico de dengue?	1 ☐ Não	Sim2 ☐
---	--------------------------------	-------------------------------

DO16. Nos últimos 12 meses algum médico lhe deu um diagnóstico de malária?	1 ☐ Não	Sim2 ☐
--	--------------------------------	-------------------------------

DO17. Algum médico falou que o sr(a) deveria fazer alguma cirurgia que ainda não fez?	1 ☐ Não	Sim2 ☐
---	--------------------------------	-------------------------------

SOBRE VOCÊ

SV01. Sexo: 1 ☐ Masculino 2 ☐ Feminino	SV02. Data de nascimento:	SV03. Idade:
---	---------------------------	--------------

SV04. Cor ou raça:				
1 ☐ Branca	2 ☐ Preta	3 ☐ Amarela	4 ☐ Parda	5 ☐ Indígena

SV05. Sua altura	cm	SV06. Seu peso:	kg
------------------	----	-----------------	----

SV07. Você vive com cônjuge ou companheiro(a)?	1 ☐ Sim 2 ☐ Não
--	---

SV08. Qual o seu estado civil?				
1 ☐ Casado(a)	2 ☐ Separado(a) ou desquitado(a) judicialmente	3 ☐ Divorciado(a)	4 ☐ Viúvo(a)	5 ☐ Solteiro(a)

SV09. APENAS MULHERES. Está grávida ou esteve grávida nos últimos 12 meses?	1 ☐ Sim 2 ☐ Não
---	---

SV10. Qual é o seu grau de instrução?	
01 ☐ Analfabeto	06 ☐ Médio (colegial, 2º grau) incompleto
02 ☐ Fundamental I (primário) incompleto	07 ☐ Médio (colegial, 2º grau) completo
03 ☐ Fundamental I (primário) completo	08 ☐ Superior incompleto
04 ☐ Fundamental II (ginásio, 1º grau) incompleto	09 ☐ Superior completo
05 ☐ Fundamental II (ginásio, 1º grau) completo	10 ☐ Pós-graduação

SV11. Ocupação	
1 ☐ Não trabalha	6 ☐ Empregado do setor privado
2 ☐ Estudante	7 ☐ Empregado do setor público (inclusive empresas de economia mista)
3 ☐ Aposentado	8 ☐ Empregador
4 ☐ Trabalhador doméstico	9 ☐ Conta própria (autônomo)
5 ☐ Militar do exército, marinha, aeronáutica, polícia militar ou corpo de bombeiros	10 ☐ Outra (especificar):

Para poder validar o meu trabalho, o sr(a) poderia fornecer as informações abaixo?
Esses dados serão usados para fins de auditoria.

Seu nome:
Endereço:
e-mail:
Telefones:

APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

TÍTULO DA PESQUISA: “Análise molecular, imunológica, bioquímica e hematológica das infecções por CMV e Epstein-Barr e o desenvolvimento da autoimunidade”

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

Objetivo: Estimar a prevalência da infecção por CMV na cidade de Manaus, AM.

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

Metodologia: As amostras coletadas serão devidamente transportadas ao laboratório de Virologia do INPA onde serão submetidas à análise sorológica por meio de um ensaio imunoenzimático (ELISA) para verificar a presença de anticorpos anti-CMV.

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

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

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

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

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

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

Consentimento Pós-Informação

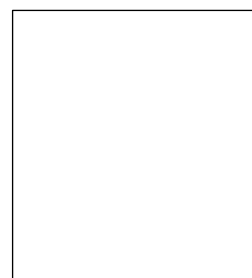
Eu, _____, discuti com o pesquisador sobre a minha decisão em participar nesse estudo e acredito ter sido suficientemente esclarecido a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos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

de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu (ou meu representante legal) e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar na última folha

Nome do participante da Pesquisa

Data: ____/____/____

Assinatura do participante



Nome do representante legal

Impressão do dedo polegar.

Caso não saiba assinar

Assinatura do representante legal

APÊNDICE D - INQUÉRITO EPIDEMIOLÓGICO

TÍTULO DA PESQUISA: Análise Molecular, imunológica e Hematológica das infecções por Citomegalovírus e Epstein-Barr e o desenvolvimento de autoimunidade.

Este inquérito tem por objetivo diagnosticar e caracterizar em termos moleculares, imunológicos, bioquímicos e hematológicos as infecções por CMV em indivíduos residentes de Manaus e investigar as possíveis associações com o desenvolvimento da autoimunidade.

Nº _____

1. Gênero: () Masculino () Feminino

2. Idade: _____

3. Grupo étnico: () Negro () Branco () Pardo () Indígena () Outro: _____

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

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

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

7. Ocupação: _____

8. Orientação Sexual: () Heterossexual () homossexual () bissexual

9. Parceiro fixo () Múltiplos parceiros () () Não declarar

10. Faz uso de preservativo? () Não () Sim () Nem sempre

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

12. Foi diagnosticado com alguma doença sexualmente transmissível nos últimos 6 meses? () Não () sim (Qual? _____)

13. Foi submetido a algum processo de transfusão de sangue no último ano? () Não () sim (Qual componente? _____ Quantas vezes: _____)

14. Tem filhos? () Não () Sim Quantos? _____

15. Algum aborto? () Não () Sim Quantos? _____

16. Algum filho com deficiência? () Não () Sim Qual? _____

17. Possui Tatuagem e/ ou piercing? () Não () Sim

18. Tem algumas das doenças abaixo:

☐ Diabetes Mellitus ☐ Lupus ☐ Artrite Reumatoide ☐ Doença Renal

☐ Outras: _____

APÊNDICE E. QUESTIONÁRIO APLICADO EM PRESIDENTE FIGUEIREDO

QUESTIONÁRIO QUESTIONARIO_PROJETO_PRESIDENTE_FIGUEIREDO_ITACOATIARA

Nome: {NOME} _____ Sigla: {sig} _____ Telefone: () _____

Filiação: _____

Endereço: _____

Registro: {REG} _____ Data de Nasc.: ____/____/____

Idade: {I} _____ Gênero: {GENER} () Masculino [0] () Feminino [1]

01. Qual a sua renda () Não trabalha () Até 1 salário () Até 2 salários () Até 3 salários () Mais de 4 salários

02. Salário: () Não trabalha () Até 1 salário () Até 2 salários () Até 3 salários () Mais de 4 salários

03. Você estuda? {EST} () NÃO [0] () SIM [1]

04. Nível de escolaridade: {NESC} () Alfabetiz.[0] () Até 4 FM[1] () Até 8 FM[2] () Até 3 MD[3]

05. Superior incompleto () Superior () Superior [1]

06. Número de irmãos: {NIRM} () 0 [0] () 1 [1] () 2 [2] () 3 [3] () 4 ou + [4]

07. Familiares com Anemia? {FANEM} () Nenhum[0] () Pai [1] () Mãe [2] () Irmão [3]

08. Idade primeira menstruação: {IPM} () Não menst.[0] () 09-11 [1] () 12-14 [2] () 15-17 [3]

09. Já engravidou? {ENGRA} () NÃO [0] () SIM [1]

10. Está grávida? {GRA} () NÃO [0] () SIM [1]

11. Usa anticoncepcional? {ANTICO} () NÃO [0] () SIM [1]

12. Menstruação é regular? {MREG} () NÃO [0] () SIM [1]

13. Já esteve internado? {INTER} () NÃO [0] () SIM [1]

14. Se SIM, quantas vezes? {QINTER} () 1 [0] () 2-5 [1] () 6-10 [2] () 11 ou + [3]

15. Qual especialidade? {ESPEC} () Cardiologia [0] () Oftalmologia [1] () Neurologia [2] () Infectologia [3] () Pneumologia [4] () Cirurgia [5] () Angiologia [6] () Nefrologia [7] () Clínica da Dor [8] () Outras [9]

16. Infecções: {INFEC} () NÃO [0] () SIM [1]

17. Quais? {DESCINFEC} () Rinite [0] () Sinusite [1] () Otite [2] () Faringite [3] () Amigdalite [4] () Outros [5]

18. Fez uso de alguma medicação? {MINFEC} () SIM [0] () NÃO [1]

19. Se SIM, fez uso de profilaxia antibiótica? {PROFANTIB} () NÃO [0] () SIM [1]

20. Possui outra patologia? {PATOLOG} () NÃO [0] () SIM [1]

21. Quais? {DESCPATOLOG} () Hipertensão [0] () Diabetes [1] () Obesidade [2] () Outras [3]

22. Você trabalha? {TRAB} () NÃO [0] () SIM [1]

23. Tipo de profissão: {QTRAB} _____

24. Se SIM, manipula alguma substância química? {SUBQUIM} () NÃO [0] () SIM [1]

25. Qual? {QSUBQUIM} _____

26. Manipula diretamente esta subst? {MANIDIRE} () NÃO [0] () SIM [1]

27. Prática esportes? {ESPOR} () NÃO [0] () SIM [1]

28. Faz uso de bebida alcoólica? {BEBE} () NÃO [0] () SIM [1]

29. Se SIM, que frequência? {FREQBEBE} _____

30. Você fuma? {FUMA} () NÃO [0] () SIM [1]

31. Se SIM, que frequência? {FREQFUMA} _____

32. Faz uso de alguma droga? {DROGA} () NÃO [0] () SIM [1]

33. Em caso de SIM, que frequência? {FREQDROGA} _____

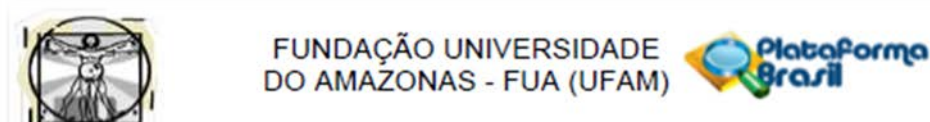
34. Você tem sorologia positiva para algum vírus? () NÃO [0] () SIM [1]

35. () HIV () HTLV () HEPATI – QUAL () CMV () Outra – Qual ()

36. Qual seu Grupo Sanguíneo {GS} () {RH} () [1]Pos [2]Neg

ANEXOS

Anexo A - Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores associados ao acesso e uso de insumos e serviços de saúde na Zona Metropolitana de Manaus

Pesquisador: Marcus Tolentino Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 42203615.4.0000.5020

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina - UFAM

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 974.428

Data da Relatoria: 04/03/2015

Apresentação do Projeto:

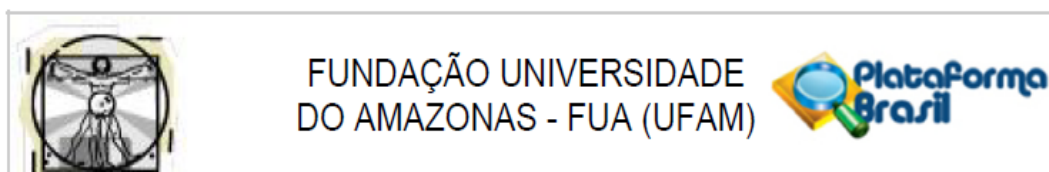
Resumo:

Introdução: A Região Metropolitana de Manaus tem população de 2,3 milhões de habitantes (81% da população do Amazonas), e tem apresentado elevado crescimento econômico e demográfico. Em termos de desenvolvimento, a região ainda apresenta grandes contrastes sociais, difícil integração com outras regiões e desorganização urbana, associada à degradação ambiental. Também é observada uma das mais baixas densidades de médicos do país. Tais fatores provavelmente impactam no estado de saúde e no acesso aos insumos e serviços de saúde dessa região.

Objetivo: Descrever a situação de acesso, utilização e qualidade da atenção à saúde na Zona Metropolitana de Manaus; e investigar seus fatores associados, como elementos ambientais, aspectos sociais e econômicos, agravos em saúde e qualidade de vida.

Método: Delinearam-se dois inquéritos de base populacional contemplando os seguintes municípios: Manaus, Careiro da Várzea, Iranduba, Itacoatiara, Manacapuru, Novo Airão, Presidente Figueiredo e Rio Preto da Eva. Previu-se a mensuração de parâmetros ambientais (ar, água e efluentes) nos 400 setores censitários a serem sorteados. Serão entrevistadas 4.000 pessoas com respeito a características sociais e econômicas, qualidade de vida, fatores comportamentais,

Endereço: Rua Teresina, 4950		CEP: 69.057-070
Bairro: Adrianópolis		
UF: AM	Município: MANAUS	
Telefone: (92)3305-5130	Fax: (92)3305-5130	
		E-mail: cep@ufam.edu.br



Continuação do Parecer: 974.428

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

MANAUS, 05 de Março de 2015

Assinado por:
Eliana Maria Pereira da Fonseca
(Coordenador)

Endereço: Rua Teresina, 4950

Bairro: Adrianópolis

CEP: 69.057-070

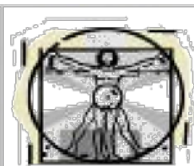
UF: AM **Município:** MANAUS

Telefone: (92)3305-5130

Fax: (92)3305-5130

E-mail: cep@ufam.edu.br

Anexo B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
AMAZONAS - UFAM



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Caracterização clínico laboratorial de adultos residentes na Zona Metropolitana de Manaus

Pesquisador: Marcus Tolentino Silva

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP);

Versão:4

CAAE: 53215816.6.0000.5020

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina - UFAM

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer:1.541.710

Apresentação do Projeto:

Não se aplica.

Objetivo da Pesquisa:

Não se aplica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O principal risco da pesquisa advém do procedimento de coleta de sangue periférico, que será realizado em um dos braços dos participantes utilizando seringa e agulha hipodérmica. A coleta pode ocasionar dor ou desconforto pela introdução da agulha e hematoma no local da inserção. Outro risco inerente é a troca de amostras, por problemas de identificação. Para minimizar tais riscos será contratado laboratório de análises clínicas com certificação de qualidade e humanização de atendimento, de modo que todos os coletores sejam treinados para realizar o procedimento com o mais alto rigor técnico. A identificação da amostra será realizada por meio de etiquetas com sistema de códigos de barras e confirmadas pelos próprios pacientes (identificação positiva), o que aumenta a segurança do procedimento.

Endereço: Rua Teresina, 4950

Bairro: Adrianópolis

CEP: 69.057-070

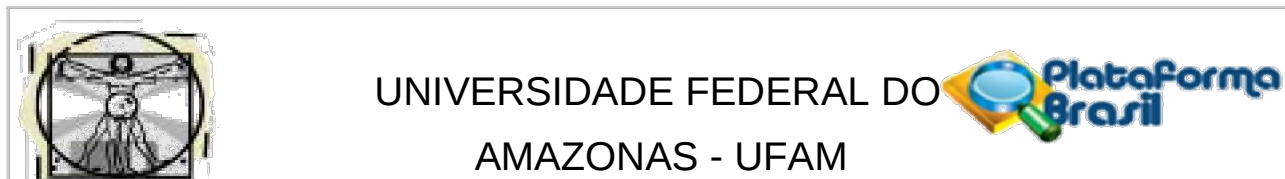
UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3305-5130

Fax: (92)3305-5130

E-mail: cep@ufam.edu.br



Continuação do Parecer: 1.541.710

Biorepositório / Biobanco	Declara_coparticip.pdf	02/04/2016 12:49:06	Marcus Tolentino Silva	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_assinada.pdf	16/01/2016 17:17:22	Marcus Tolentino Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 12 de Maio de 2016

Assinado por:

**Eliana Maria Pereira da Fonseca
(Coordenador)**

Endereço: Rua Teresina, 4950

Bairro: Adrianópolis

CEP: 69.057-070

UF: AM

Município:

MANAUS

Telefone: (92)3305-5130

Fax: (92)3305-5130

E-mail: Ecep@ufam.edu.br

