

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

**INFECÇÃO ATIVA POR CITOMEGALOVÍRUS EM IDOSOS
COM CRITÉRIOS DE FRAGILIDADE**

**CAMPINAS
2009**

MARCELO HENRIQUE REIS CALDEIRA

**INFECÇÃO ATIVA POR CITOMEGALOVÍRUS EM IDOSOS
COM CRITÉRIOS DE FRAGILIDADE**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de
Mestre em Gerontologia.

Orientadora: Profa Dra. Sandra Cecília Botelho Costa
Co-orientadora: Profa Dra. Maria Elena Guariento

**CAMPINAS
2009**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

C127i Caldeira, Marcelo Henrique Reis
 Infecção ativa por citomegalovírus em idosos com critérios de fragilidade
 / Marcelo Henrique Reis Caldeira. Campinas, SP : [s.n.], 2009.

Orientadores : Sandra Cecília Botelho Costa, Maria Elena Guariento
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Citomegalovírus. 2. Interleucinas. 3. Reação em cadeia de
polimerase. I. Costa, Sandra Cecília Botelho. II. Guariento, Maria
Elena. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. IV. Título.

Título em inglês : Active citomegalovirus infection in elderly with frailty's criteria

Keywords: • Citomegalovirus
 • Interleukins
 • PCR

Titulação: Mestre em Gerontologia

Banca examinadora:

Profª. Drª. Sandra Cecília Botelho Costa
Profº. Drº. Marcelo Pedro Ramos
Profº. Drº. Julio César Moriguti

Data da defesa: 17-12-2009

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

MARCELO HENRIQUE REIS CALDEIRA - (RA: 077481)

Orientador(a) PROFA. DRA. SANDRA CECÍLIA BOTELHO COSTA

Membros:

1. PROFA. DRA. SANDRA CECÍLIA BOTELHO COSTA

Sandra Costa

2. PROF. DR. JULIO CESAR MORIGUTI

Julio Cesar Moriguti

3. PROF. DR. MARCELO DE CARVALHO RAMOS

Marcelo Carvalho Ramos

Programa de Pós-Graduação em Gerontologia da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas

Data: 17 de dezembro de 2009

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os idosos que prontamente se dispuseram a participar deste trabalho.

Aos colegas de curso pelo companheirismo nesta estrada de aprendizado.

A todos do Laboratório Central da Unicamp pela disponibilidade em ajudar no processo de coleta e separação do material.

À Paula Andrade, bióloga responsável pelo Laboratório de Diagnóstico de Doenças Infecciosas por técnicas de biologia molecular, que muito nos auxiliou no entendimento e processamento das amostras laboratoriais.

Agradeço ao Virgínio Rubin Netto, aluno do 6.o ano do curso de medicina, que teve fundamental importância no desenvolvimento deste trabalho.

Às minhas orientadoras Profa. Dra. Sandra Costa e Profa. Dra. Maria Elena Guariento, por toda paciência e disposição em ensinar e orientar, exemplos de mestres para todos nós.

Aos meus pais, pelo infinito incentivo para trilhar este caminho; a Izabel minha esposa e companheira e a Luiza nossa filha, por todo amor, respeito e apoio para realização de mais este sonho, realmente sem vocês seria muito difícil.

E por fim agradeço a Deus, por sempre ser nosso alicerce em todos os momentos.

RESUMO

Há crescente interesse no entendimento da evolução e da eventual prevenção da Fragilidade, bem como do processo fisiopatológico das doenças desencadeante desta síndrome de importante repercussão funcional. Pesquisas têm demonstrado que a infecção crônica latente por CMVH na população geronte apresenta alta prevalência em idosos frágeis sendo um importante desencadeante de limitações, mas poucos artigos são encontrados ao buscar associação entre esta síndrome e infecção ativa por CMVH.

Objetivos: Detectar e comparar a incidência de infecção ativa por CMVH em idosos que apresentem critérios de Fragilidade, utilizando Real-Time -PCR para CMVH, e verificar a correlação entre estes critérios de Fragilidade e a positividade para CMVH. **Metodologia:** trata-se de um estudo transversal com 55 idosos, acompanhados no Ambulatório de Geriatria e em outros ambulatorios do Hospital de Clínicas da Unicamp, sendo utilizados 04 dos 05 critérios de Fragilidade proposto por Fried e colaboradores (2001); avaliou-se a presença de infecção ativa por CMVH através do Real-Time PCR e posteriormente fez-se à análise dos prontuários desses pacientes. **Resultados:** o número de pacientes por cada critério de Fragilidade e as médias de medicamentos em uso foram concordantes com a literatura. Relacionando critérios para Fragilidade com o número de medicamentos em uso e número de enfermidades por pacientes, observou-se associação positiva entre esses fatores. Quanto ao número de medicamentos em uso, houve prevalência do sexo feminino; as quatro principais categorias de enfermidades classificadas pelo CID-10, apresentadas pelos pacientes incluídos no estudo foram: doenças do aparelho circulatório (76,47%), doenças endócrinas (47,05%), doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo (45,09%) e doenças metabólicas (33,33%). A reação de amplificação em tempo real das 55 amostras para detecção do CMVH foi negativa em todas amostras, caracterizando a ausência de atividade do CMVH nesta população estudada. **Conclusão:** mesmo havendo importante associação entre citomegalovirose latente e Síndrome da Fragilidade, neste estudo não foi possível verificar a presença de infecção ativa do CMVH e sua relação com os critérios de Fragilidade estudados; achamos necessária a realização de novos estudos para elucidação da provável associação entre infecção ativa por CMVH e critérios de Fragilidade.

ABSTRACT

There is growing interest in understanding the evolution and possible prevention of Frailty, as well as the pathophysiological process of diseases that trigger this syndrome with important functional consequences. Research has shown that chronic latent HCMV in the elderly population is highly prevalent in the frail elderly and is an important trigger of limitations, but few articles are found to seek an association between this syndrome and active infection by HCMV. **Objectives:** To determine and compare the incidence of HCMV active infection in the elderly presenting Frailty's criteria, using Real-Time PCR for HCMV, and verify the correlation between these criteria of Frailty and positivity HCMV. **Methodology:** This is a cross-sectional study with 55 individuals, followed at the Department of Geriatrics and other outpatient clinics of the Hospital de Clinicas da Unicamp, being used 04 of the 05 Frailty's criteria proposed by Fried and colleagues (2001), we evaluated the presence of active infection through Real-Time PCR and subsequently became the analysis of records of these patients. **Results:** The number of patients for each criterion of Frailty and the averages of medications were consistent with the literature. Frailty's criteria relating to the number of medications and number of illness for patients, we observed a positive association between these factors. The number of medications in use were females prevalence, and the four main categories of diseases classified by ICD-10, presented by the patients included in the study were: cardiovascular diseases (76.47%), endocrine disorders (47, 05%), diseases of the musculoskeletal system and connective tissue (45.09%) and metabolic diseases (33.33%). The amplification reaction in real time from 55 samples for detection of HCMV was negative in all samples, characterizing the absence of HCMV activity in this population. **Conclusion:** Even with significant association between latent cytomegalovirus infection and Frailty syndrome, in this study was not possible to verify the presence of HCMV active infection and its relation to the criteria of Frailty studied, we find necessary to carry out further studies to elucidate the possible association between active infection by HCMV and Frailty criteria .

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 01.	Sinais e sintomas da Fragilidade.....	23
Gráfico 02.	Heterogeneidade na determinação de Fragilidade entre as diferentes classificações utilizadas atualmente.....	24
Gráfico 03 -	Tríade da Fragilidade.....	25
Gráfico 04 –	Alterações inflamatórias do envelhecimento	27
Gráfico 05 –	Etiologia da Fragilidade.....	34
Gráfico 06-	Consequências da Fragilidade	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 01. Amplificação em tempo real para detecção da β actina.....	43
Tabela 02. Primers utilizados na reação de amplificação em tempo real para detecção do CMVH	47
Tabela 03. Tabela mostrando sexo, idade, número de critérios para fragilidade.....	80
Tabela 04. Tabela mostrando sexo, idade, número de medicamentos em uso, tipos de medicamentos, número de enfermidades e cada enfermidade por paciente incluído no estudo.....	87
Tabela 05. Número de pacientes utilizando cada medicamento na data em que foi incluído no estudo.....	53
Tabela 06. Percentual de pacientes e cada tipo de medicamento.....	53
Tabela 07. Número de pacientes x enfermidades (ordenadas pelos códigos do CID-10)...	88
Tabela 08. Número e percentual de pacientes apresentando doenças de acordo com a categoria do CID-10.....	89
Tabela 09. Tabela mostrando sexo, idade, número de critérios de fragilidade, número de medicamentos em uso, número de enfermidades e as manifestações clínicas sugestiva de possível doença por CMVH.....	91

LISTA DE FIGURAS

Figura 01. Representação gráfica da distribuição dos pacientes por sexo.....	46
Figura 02. Representação gráfica da distribuição dos pacientes estudados por faixa etária considerando sexos feminino e masculino.....	46
Figura 03. Representação gráfica relacionando o número de pacientes, faixa etária e o número de Critérios de Fragilidade	47
Figura 04. Representação gráfica relacionando o número de pacientes, gênero e o número de Critérios de Fragilidade.....	48
Figura 05. Representação gráfica mostrando o número de pacientes e cada um dos Critérios de Fragilidade.....	49
Figura 06. Representação gráfica relacionando n.o de pacientes e uso medicamentos.....	50
Figura 07. Representação gráfica relacionando a porcentagem de pacientes e uso de menos que 4 medicamentos ou em uso de 4 ou mais medicamentos.....	51
Figura 08. Representação gráfica mostrando a porcentagem de pacientes e uso de cada tipo de medicamento	54
Figura 09. Representação gráfica relacionando n.o de pacientes x n.o enfermidades.....	55
Figura 10. Representação gráfica relacionando a porcentagem de pacientes apresentando menos do que 4 enfermidades ou apresentando 4 ou mais enfermidades.....	56
Figura 11. Representação gráfica da amplificação por Real-Time PCR para a β -actina ...	57
Figura 12. Representação gráfica da amplificação por Real-Time PCR para HCMV	58

SUMÁRIO

1. <u>INTRODUÇÃO</u>	11
2. <u>JUSTIFICATIVA</u>	38
3. <u>OBJETIVOS</u>	38
4. <u>TIPO DE ESTUDO</u>	39
5. <u>CASUÍSTICA</u>	
5.1. <u>Critérios de Inclusão no estudo</u>	39
5.2. <u>Critérios de Exclusão do estudo</u>	39
5.3. <u>Seleção dos pacientes</u>	39
6. <u>METODOLOGIA</u>	
6.1. <u>Definição dos Critérios de Fragilidade</u>	40
6.2. <u>Coleta de Amostra de Sangue periférico</u>	42
6.3. <u>Extração de DNA de Leucócito do sangue</u>	42
6.4. <u>Reação de Amplificação em Tempo Real para detecção de B actina</u>	42
6.5. <u>Real-Time PCR para CMVH: Reação de amplificação em tempo real para detecção do CMVH</u>	43
6.6. <u>Critério para diagnóstico de infecção ativa para CMVH</u>	44
6.7. <u>Análise de prontuários</u>	
6.7.1. <u>Numero e Tipos de medicamentos em uso</u>	44
6.7.2. <u>Número e tipos de enfermidades</u>	44
6.7.3. <u>Presença ou ausência de quadro clínico sugestivo de possível doença por CMVH</u>	45
7. <u>RESULTADOS</u>	
7.1. <u>Critérios para Fragilidade</u>	47
7.2. <u>Análise dos Prontuários</u>	49
7.2.1 <u>Número e tipo de medicamentos em uso pelos pacientes</u>	49
7.2.2 <u>Número e tipo de enfermidades apresentadas pelos pacientes</u>	54
7.3. <u>Real -Time PCR para B-actina</u>	57
7.4. <u>Real -Time PCR para HCMV</u>	57
8. <u>DISCUSSÃO DOS RESULTADOS E CONCLUSÃO</u>	58
9. <u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	63
10. <u>ANEXOS</u>	
10.1 <u>. Escala CES-D</u>	74
11. <u>APÊNDICES</u>	
11.1. <u>Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</u>	76
11.2. <u>Roteiro de Entrevista para Critérios de Fragilidade</u>	77
11.3. <u>Tabelas</u>	79
11.4. <u>Aprovação Comitê Ética Médica</u>	92

INTRODUÇÃO

À medida que a população envelhece, há crescente interesse no entendimento da evolução e da eventual prevenção da Fragilidade, bem como do processo fisiopatológico das doenças desencadeantes dessa síndrome de importante repercussão funcional para aqueles que são acometidos por ela.

Com o envelhecimento, a morbidade associada a infecções aumenta, como a gripe ou pneumonias, aumentando também a reativação de infecções como tuberculose, herpes-zoster e citomegalovírus humano (CMVH) (Glaser e Kielcolt-Glaser, 1997; Goade *et al.*, 2001; Sainz *et al.*, 2001; Arvin, 2005; Minaker, 2005). Indivíduos idosos acometidos pela Síndrome da Fragilidade apresentam uma vulnerabilidade ainda maior para infecções (Schmaltz *et al.*, 2005). Trata-se de uma síndrome biológica caracterizada pela diminuição da reserva e da resistência a “estressores”, que é resultado de declínios cumulativos em múltiplos sistemas fisiológicos e causa maior predisposição a desfechos adversos para saúde dos indivíduos acometidos, incluindo: infecções agudas, piora no desempenho motor e na capacidade de executar atividades da vida diária (AVD), maior índice de quedas, de institucionalização, de hospitalização e até de morte (Bortz, 1993; Campbell e Buchner, 1997; Buchner e Wagner, 1992; Hamerman, 1999; Fried *et al.*, 2001; Schmaltz *et al.*, 2005). Além disso, pesquisas têm demonstrado que a infecção crônica latente por CMVH em idosos é um importante componente desencadeante de limitação na capacidade do sistema imune em organizar uma resposta eficiente a agressores (Trzonkowski *et al.*, 2003), resultando em uma suscetibilidade maior a infecções (Pawelec *et al.*, 2004).

Recentemente, considerando-se o fato de que a Síndrome da Fragilidade e infecção latente

por CMVH estão relacionadas de forma independente à disfunção do sistema imune, um estudo transversal desenvolvido por Schmaltz *et al* (2005) demonstrou uma associação significativa entre infecção crônica por CMVH e fragilidade, mas nada foi descrito quanto à presença de infecção ativa do CMVH nesse processo.

A) CITOMEGALOVÍRUS

O citomegalovírus humano (CMVH) ou herpesvírus humano tipo 5 (HHV-5) pertence à família Herpesviridae e é o maior e mais estruturalmente complexo herpesvírus humano (Stinski, 1990). Seu genoma de duplo filamento de DNA linear consiste em 250.000 pares de bases que podem codificar potencialmente mais de 200 proteínas, todavia evidências sugerem que esse número seja de aproximadamente 160 proteínas (Flint *et al.*, 1999) e, dentre essas, 33 estruturas (Costa, 1999). Esse DNA encontra-se no interior de um capsídeo proteico icosaédrico, rodeado por uma camada amorfa de proteínas chamada tegumento e envolvida por uma camada lipídica em que se encontram as glicoproteínas virais (Santos *et al.*, 2008).

Por muitos anos, o CMVH não foi considerado de grande importância clínica, por causar apenas eventuais infecções em neonatos, no entanto com o crescimento do número de infecções decorrentes do uso de drogas imunossupressoras pós-transplante de órgãos e medula, e acometimento dos pacientes com Aids, maior tem sido o interesse nesse vírus e em sua fisiopatologia (Nelson, 1999).

A.1) EPIDEMIOLOGIA

Estudos epidemiológicos demonstraram que a infecção pelo CMVH ocorre em praticamente todas as regiões do mundo. A prevalência de anticorpos eleva-se com a idade, atingindo níveis máximos após os 25 anos. As infecções são muito frequentes, porém a doença clínica é rara em crianças e adultos imunocompetentes. Entre 30-90% dos adultos imunocompetentes apresentam anticorpos IgG-CMV presentes no organismo, sendo

descritos como soropositivos para CMVH (Santos *et al.*, 2008).

Além disso, em populações de baixo nível socioeconômico, a prevalência de sorologia positiva é significativamente maior, variando entre 80% e 100%, enquanto nos estratos econômicos mais elevados esta varia entre 40% e 60% (Pannuti *et al.*, 1987; Ho, 1990).

Quanto à infecção transfusional pelo CMVH, antes da triagem sorológica rotineira do sangue doado em países norte-americanos, a incidência era de 2,5% por unidade de sangue transfundido; após triagem de doadores, com a diminuição da contaminação leucocitária e também a comparação entre perfil sorológico do doador e do receptor, praticamente erradicou-se a contaminação transfusional nestes países (Britt, 2005).

A.2) PATOGENIA

O CMVH tem por característica a replicação lenta em cultura celular e também no hospedeiro infectado, onde pode manter a infecção por períodos prolongados e permanecer em estado latente (Costa, 1999). Em cultura, o vírus tem a tendência de se manter associado às células, com liberação de um número muito reduzido de partículas virais, no sobrenadante (Britt, 2005). Dessa forma, foram definidos dois tipos de infecção: primária e secundária, como acontece também com outros herpesvírus (Mehnert e Candeias, 2005). Como a infecção pelo CMVH persiste por toda vida no hospedeiro, a infecção secundária pode decorrer da reativação de infecções prévias ou da reinfecção por uma cepa viral superinfectante (Flint *et al.*, 1999).

O único reservatório para transmissão do CMVH em humanos é o próprio homem (Santos *et al.*, 2008). Estudos correlacionando idade e prevalências da infecção por CMVH sugerem dois períodos de aumento da infecção. O primeiro é o período perinatal e o segundo ocorre durante os anos de maturidade sexual. As fontes de infecção para o período perinatal são o canal de parto (cérvix uterina), leite materno (Stagno *et al.*, 1980), banco de leite e outras crianças contaminadas, que conservam o vírus no trato respiratório e trato

urinário por longos períodos após a infecção primária (berçários, creches e membros da família) (Alford *et al.*, 1990). As fontes de infecção durante o período de maturidade sexual ocorrem através de contatos heterossexuais e homossexuais (Ho, 1990). Para haver contaminação, segundo Santos *et al.* (2008), é necessário contato íntimo, já que secreções biológicas como sêmen, secreções vaginais, saliva e urina atuam como vetores, além disso pode haver contaminação horizontal por transfusão de órgãos e sangue. Indivíduos com sorologia positiva na família e no local de trabalho, segundo Ho (1990), são fontes insignificantes de transmissão da infecção, pois usualmente excretam baixa quantidade de vírus na urina ou no trato respiratório.

Após a contaminação, segue-se o processo de replicação viral, entre 14 e 24 horas após a infecção, ocasionando mudanças na forma, metabolismo e transcrição genética da célula hospedeira. Esse ciclo dura aproximadamente 24 horas e divide-se em fase I: produção de proteínas regulatórias (4 h); fase II: produção de DNA polimerase (8 h); e fase III: produção de proteínas estruturais e montagem de novo vírus (12 h). Em um paciente imunocompetente, a maior parte do vírus é destruída por células citotóxicas (linfócitos T) específicas para CMVH e a infecção procede assintomática. Já em pacientes imunocomprometidos, que não receberam tratamento adequado para CMVH, a infecção se torna sintomática e com envolvimento de vários órgãos como fígado, trato gastrointestinal, retina, pulmões e sistema nervoso (Santos *et al.*, 2008).

A patogenia do CMVH, segundo Britt (2005), está diretamente relacionada à resposta imunológica celular do hospedeiro, mediada por anticorpos e citocinas. O CMVH reduz as expressões antigênicas dos linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺ e o reconhecimento dos antígenos pelas células T específicas para o CMVH; impede o reconhecimento das células infectadas pelas células Natural Killer (NK) e estimula a produção das citocinas inflamatórias, resultando em sua persistência no organismo mesmo em hospedeiros imunocompetentes.

As células TCD4⁺ CMVH-específicas produzem as citocinas IL-2 (estimula a multiplicação dos linfócitos T e B), o TNF-alfa (induz a secreção das citocinas e é responsável pela perda extensiva de peso e associado com inflamação crônica), e o IFN-gama (ativa os macrófagos, tornando-os mais eficientes e agressivos e promove a inflamação). Adicionalmente, a infecção por CMVH induz a produção por parte dos fibroblastos de IL-6 (estimulam produção de anticorpos), e produção pelos monócitos infectados de IL-1 (produzem nos centros cerebrais regulatórios febre, tremores, calafrios e mal-estar; promovem a inflamação e estimulam os linfócitos T). Em indivíduos imunocompetentes, as citocinas inflamatórias exercem importante função protetora para infecção pelo CMVH, e por estimularem um sistema imunológico competente, auxiliam no combate ao quadro infeccioso (Abecassis, 2002); mas caso haja o estímulo de um sistema imunológico deficiente como um todo, também estimularão a replicação viral nos macrófagos e também nas células de linhagem mieloide, produzidas pelas células TCD34⁺, piorando a infecção (Nelson, 1999).

O TNF-alfa, as interleucinas IL-1, IL-6, e os linfócitos TCD4⁺, TCD8⁺ e TCD28⁺ são os elementos do sistema imune relevantes na patogenia do CMVH e mais importantes no processo de fragilização dos idosos, e serão descritos mais detalhadamente na abordagem da Síndrome da Fragilidade propriamente dita.

Segundo Abecassis (2002), é difícil definir infecção crônica ou latente ao buscar alterações moleculares, mas pode-se definir operacionalmente quando não há a detecção de DNA viral nas células linfocitárias B ou T madura. Importante lembrar que o DNA do CMVH latente pode ser detectado em células de linhagem monocítico-macrofágica e também nas células CD34⁺, que são precursoras dos linfócitos B e T, mas estes últimos em sua forma madura não carregam o DNA viral na fase de latência.

A infecção ativa ou reativação viral por CMVH ocorre normalmente em pacientes imunocomprometidos, quando há um desbalanceamento entre o vírus e o sistema imunológico, ocasionando um incontrolável processo de replicação viral (atividade viral),

com ativação das células T ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD\ 34^+$ e $CD28$) e das citocinas (Abecassis, 2002).

Sendo assim, a imunossupressão e a rejeição a órgãos transplantados são os mais potentes ativadores do CMVH em estado latente (Rubin, 1990a; Rubin, 1990b; Sweny, 1993). Outros fatores também têm sido identificados como indicadores da reativação de herpesvírus latentes, incluindo idade avançada, doenças crônicas, depressão/estresse psicossocial e exposição à luz ultravioleta (Glaser e Kielcolt-Glaser, 1997; Goade *et al.*, 2001; Sainz *et al.*, 2001).

Entre os pacientes que apresentam elevado risco de contrair a doença disseminada por CMVH incluem-se portadores de Aids (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), pacientes submetidos a transplantes de rins, fígado, medula óssea e coração, e aqueles submetidos à quimioterapia antineoplásica. Um dos fatores que têm contribuído para o aumento das ocorrências de infecção por CMVH é o emprego cada vez mais comum de medicamentos imunossupressores (Erice *et al.*, 1989; Gilbert *et al.*, 1989; Ho, 1990; Costa *et al.*, 1994).

Em relação aos idosos, estudos mais recentes vêm mostrando importante associação entre infecção crônica latente por CMVH e alteração imunológica secundária. O mecanismo pelo qual isso ocorreria relaciona-se ao CMVH latente presente em células precursoras da medula óssea $CD34^+$, sendo que, durante a diferenciação desses precursores, o CMVH estimularia cronicamente o sistema imune (Looney *et al.*, 1999), levando, no caso de idosos, a uma grande expansão clonal de células $TCD8^+$ CMVH-específicas; isso reduziria a disponibilidade das células $TCD8^+$ em carregar receptores específicos para patógenos ou antígenos estranhos diferentes de CMVH, limitando a capacidade do sistema imune e favorecendo o desenvolvimento de outras patologias que desencadeariam o processo de fragilização do indivíduo (Trzonkowski *et al.*, 2003; Ouyang *et al.*, 2004; Almanzar *et al.*, 2005; Wikby *et al.*, 2005).

Schmaltz et al (2005) apresenta claramente essa relação entre CMVH latente e a alteração imunológica nos idosos, ao apresentar indícios de Síndrome da Fragilidade em idosos de uma comunidade, associada a infecção crônica latente por CMVH decorrente do aumento de citocinas inflamatórias (IL 6, TNF-alfa).

A.3) QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas da infecção pelo CMVH variam conforme a idade, as condições físicas do paciente e sua capacidade de resposta imunológica. Na grande maioria dos casos, em indivíduos imunocompetentes, a infecção pelo CMVH é subclínica ou no máximo se apresenta como síndrome similar à mononucleose infecciosa (Britt, 2005). Entretanto, sob certas condições, como em indivíduos com deficiência imunológica e em crianças com infecções congênicas, a apresentação clínica pode ser grave e até levar à morte (Rubin, 1990a). Além disso, o comprometimento da imunidade predispõe o indivíduo a infecção primária ou a reativação de infecção latente (Mehnert e Candeias, 2005).

Nas infecções congênicas, de 10% a 25% dos recém-nascidos infectados apresentam inúmeros sintomas como icterícia, hepatoesplenomegalia, petéquias e alterações neurológicas (desabilidade motora, calcificação cerebral, microcefalia, convulsões e diminuição do reflexo de sucção). Cerca de 30% das crianças sintomáticas ao nascer poderão evoluir para óbito no período neonatal e 95% das que sobrevivem terão sequelas neurológicas (Santos *et al.*, 2008). Entretanto, entre 8 e 15% dos lactentes com infecção subclínica podem exibir evidências de perda auditiva neurosensorial (Britt, 2005).

Nos pacientes receptores de transplante, o CMVH é uma das infecções mais frequentes no período pós-transplante cardíaco, hepático, coração-pulmão e medula óssea. Diversos estudos indicam que a carga viral do CMVH em receptores de transplante é o principal determinante da infecção pelo CMVH, independentemente das condições do doador (Santos, 2008). A infecção, segundo Hirsh (2005), manifesta-se diferentemente para cada tipo de órgão transplantado: em transplante de medula óssea, a infecção ocorre

predominantemente como pneumonia intersticial; em receptores de fígado, a hepatite por CMVH pode dificultar a diferenciação quanto a uma possível rejeição do órgão; já nos transplantes renais, a síndrome “clássica” do CMVH, com febre, leucopenia, linfócitos atípicos, hepatomegalia, mialgias e artralgias é a mais comum. A infecção por CMVH pode ser responsável por 35% de toda leucopenia, 30% dos episódios de febre e 20% de toda chance de falha do transplante do órgão (Santos *et al.*, 2008).

A relação entre CMVH e Aids é estreita, com soropositividade para CMVH de aproximadamente 100% nas populações com alto risco para HIV. A importância da coinfeção do CMVH na progressão da Aids permanece controversa, mas achados *in vitro* sugeriram que o CMVH tenha um possível papel no aumento da replicação do HIV. O CMVH tem sido importante causa de morbidade e mortalidade nos pacientes com Aids, sendo considerado um dos mais importantes patógenos oportunistas nos pacientes imunodeprimidos (Britt, 2005). Os fatores de risco para desenvolvimento da doença invasiva pelo CMVH incluem contagem de linfócitos TCD4⁺ menor que 50/mm³ e, até recentemente, a presença de doença invasiva pelo CMVH era sinal prognóstico grave com sobrevida substancialmente reduzida (Hirsh, 2006). Quanto ao quadro clínico, a retinite responde por 85% das manifestações clínicas no paciente, e desenvolve-se em cerca de 28-35% de todos os pacientes com Aids em estágios avançados, ocasionando cegueira. Quanto às demais manifestações clínicas da doença invasiva, há o acometimento de quase todos os sistemas orgânicos, sendo os três mais acometidos o sistema nervoso central com desenvolvimento de encefalopatia (difusa ou focal) ou mielopatias e neuropatias; o sistema gastrointestinal com desenvolvimento de colite, esofagite e – menos comum – a gastrite e, por último, o sistema pulmonar com pneumonite por CMVH, este último contestado por alguns autores (Britt, 2005; Hirsh, 2006).

A.4) DIAGNÓSTICO

Os métodos diagnósticos utilizados para detecção do CMVH podem ser agrupados em cinco categorias, a saber: exames citológicos e histopatológicos, isolamento do vírus,

exames sorológicos, identificação de antígenos virais e identificação de ácidos nucleicos (Drew, 1988; Erice *et al.*, 1989; Suassuna e Machado, 1992).

a) Exame citológico e histopatológico: baseia-se na detecção histológica de corpos de inclusão (“owl’s eye”) na amostra de um tecido orgânico, sendo muito pouco utilizado devido à baixa sensibilidade (Drew, 1988).

b) Isolamento do vírus através de cultura: método convencional complexo e lento, no qual se utiliza principalmente a urina, sendo necessário um período mínimo de 25 dias, devido ao longo período de incubação, para o resultado final (Agha *et al.*, 1989; Tegmeier, 1989). Já na técnica Shell-vial, muito parecida com a anterior, o tempo de revelação (feita por imunofluorescência indireta – IFI) cai para 24, 48 ou 72 horas, pois utilizam-se anticorpos monoclonais contra diferentes antígenos do CMVH e uma centrífuga que facilita o processo de penetração do vírus no fibroblasto (Santos *et al.*, 2008).

c) Métodos sorológicos: detectam os anticorpos IgG e IgM contra o CMVH, apresentam limitações importantes, pois os pacientes imunossuprimidos podem apresentar infecção grave mas com resposta imune inadequada, acarretando resultado falso negativo; além disso, a detecção por métodos sorológicos nunca é precoce (Santos *et al.*, 2008).

d) Detecção de partículas virais: apresenta sensibilidade de 100% e especificidade de 86% no soro por meio de testes do tipo Elisa (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), com utilização de anticorpos monoclonais, mas existe a possibilidade de reações cruzadas com alguns vírus da família *Herpesviridae*, fatores reumatóides e anticorpos antinucleares (Degirolanmi *et al.*, 1987; Mekki *et al.*, 1987; Agha *et al.*, 1988; Schacerer, 1988; Waldo *et al.*, 1989; Costa F. e Costa S., 1992).

e) Identificação de ácidos nucleicos: o desenvolvimento de técnicas de DNA recombinante, com a consequente clonagem e caracterização do CMVH, tornou possível a detecção do vírus em amostras biológicas por meio da hibridização com sondas específicas.

Os métodos de diagnóstico com base na hibridização do DNA apresentam como vantagem a precocidade no diagnóstico, alta sensibilidade e especificidade. Embora represente um grande avanço na metodologia diagnóstica do CMVH, essa técnica apresenta inconvenientes como a complexidade envolvida na sua realização e a utilização de isótopos radioativos. Além disso, embora sensível, estima-se que sejam necessárias 30.000 a 40.000 moléculas de vírus presentes na amostra para a detecção ser realizada sem ambiguidade (Olive *et al.*, 1989; Costa F. e Costa S., 1992).

A introdução da amplificação de DNA por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) permitiu a detecção do CMVH em amostras contendo pequeno número de cópias do vírus. A amplificação gênica por PCR permite a produção de grande quantidade de fragmentos específicos de DNA a partir de substratos complexos e em concentrações diminutas. Basicamente, esse procedimento permite a amplificação de um fragmento de DNA escolhido, cuja concentração final excede em milhares de vezes a do restante do DNA presente na amostra analisada (Olive *et al.*, 1989; Costa F. e Costa S., 1992).

e.1) Real-Time: Para realizar uma determinação de infecção ativa com melhor valor preditivo positivo para doença, há a metodologia de PCR em tempo real de amplificação (Real-Time PCR). A sensibilidade e especificidade estão diretamente relacionadas à escolha dos “primers” e sondas, e a precisão é determinada pela C_t (threshold cycle), que é o ciclo em que cada curva atravessa o Thershold, calculada durante a fase exponencial da reação servindo como base para comparação entre as amostras (Clementi, 2000; Nitsche *et al.*, 1999; Nitsche *et al.*, 2000).

O método é baseado na detecção, ciclo após ciclo, de produto de PCR acumulado, marcado com moléculas fluorescentes intercalantes de DNA dupla fita, sendo possível pelas condições de ciclagem, detecção fluorescente e aplicação de um software específico em um único instrumento. Os resultados quantitativos são obtidos logo após o término da reação de amplificação.

A PCR Real-Time é uma técnica altamente precisa e menos trabalhosa que outras metodologias quantitativas baseadas em PCR previamente descritas; não necessita de manuseio pós-reação, evitando potenciais contaminações com produtos amplificados e sendo uma técnica mais rápida e com melhor rendimento.

Principalmente em pacientes imunocomprometidos, a PCR quantitativa tem sido demonstrada auxiliar na determinação do risco de um paciente desenvolver doença por CMVH. A PCR Real-Time é uma técnica simples e produz resultados rápidos (não requer manuseio pós-PCR), permite a quantificação direta e precisa do produto da PCR (DNA e RNA), e é potencialmente apropriada para aplicação em rotina (Nitsche *et al.*, 1999; Clementi, 2000).

A PCR Real-Time no plasma parece ser um marcador mais precoce e mais sensível de doença causada pelo CMVH do que em leucócitos, no entanto tem menor sensibilidade e pode tornar-se positiva mais tarde, em relação ao PCR em leucócitos (Najioullah *et al.*, 2001).

A.5) TRATAMENTO

O tratamento sistêmico do CMVH consiste basicamente na administração de drogas antivirais; atualmente, as drogas endovenosas mais utilizadas são Ganciclovir e Foscarnet, ambas com pouca disponibilidade oral e alta toxicidade, o que limita seu uso a longo prazo. A gemcitabina inibindo a replicação viral (CMVH) e o Foscarnet mostrou também atividade anti-HIV *in vitro*. Em relação à toxicidade, podem ocasionar mielossupressão, neutropenia, trombocitopenia, insuficiência renal (azotemia), insuficiência hepática, coma, convulsão e distúrbios hidroeletrolíticos (Santos *et al.*, 2008).

O uso dessas drogas tem resultado em importante benefício para os pacientes pós-transplante pela redução considerável de infecção por CMVH no pós-transplante imediato tanto para receptores de medula quanto para órgãos sólidos (Britt, 2005).

O tratamento tópico para retinite por CMVH, segundo Britt (2005), inclui a injeção intraocular de cidofovir e oligonucleotídeos antisense, sendo drogas bem toleradas e sem toxicidade sistêmica (Hirsh, 2006).

A imunoprofilaxia da infecção por CMVH, caracterizada pela transferência passiva de anticorpos, com uso de imunoglobulinas endovenosas contendo anticorpos anti-CMVH, permanece controversa e sem comprovação de efetividade. A utilização de vacinas com vírus vivo foi experimentada em receptores de transplante renal, mas com resultados controversos e também sem eficácia comprovada (Hirsh, 2006).

Portanto, vemos que o CMVH pode ser muito danoso ao organismo quando há um desbalanço imunológico entre hospedeiro acometido e infecção viral, e seu controle não é tão simples em pacientes imunocomprometidos; para entendermos a relação entre todas essas alterações causadas pelo CMVH e a Síndrome da Fragilidade, devemos entender o que significa o complexo conjunto de sinais, sintomas e fisiopatologia que caracteriza tal síndrome.

B) SÍNDROME DA FRAGILIDADE

A prevalência de Síndrome da Fragilidade aumenta conforme a idade dos indivíduos (Speechley e Tinetti, 1991; Winograd, 1991; Rockwood *et al.*, 1999; Fried *et al.*, 2001). Algumas estimativas indicam que a síndrome completa é encontrada em 7% das pessoas integradas na comunidade com 65 anos de idade ou mais, e em 25% destas com 85 anos de idade ou mais (Schmaltz *et al*/2005).

Há crescente consenso de que os marcadores de fragilidade incluem: perda de massa corporal associada à idade avançada, perda de força e resistência, comprometimento do equilíbrio, diminuição do desempenho da marcha e diminuição de atividade física (Evans, 1995a; Chadler e Hadley, 1996; Fried e Walston, 1998; Hamerman, 1999; Paw *et al.*,

1999), sendo que esses múltiplos fatores devem estar presentes clinicamente para constituir fragilidade. Muitos desses fatores foram relatados (Fiatarone *et al.*, 1994; Nelson J. *et al.*, 1994; Evans, 1995b; Roberts, 1995; Tseng *et al.*, 1995; Buchner *et al.*, 1996; Ettinger *et al.*, 1997; Morley, 1997; Morley e Silver, 1998) e foram unificados, teoricamente, em um diagrama de fragilidade associado com declínio energético e da reserva biológica, sendo os elementos principais desse diagrama comumente identificados como sinais e sintomas da fragilidade (Gráfico 1).

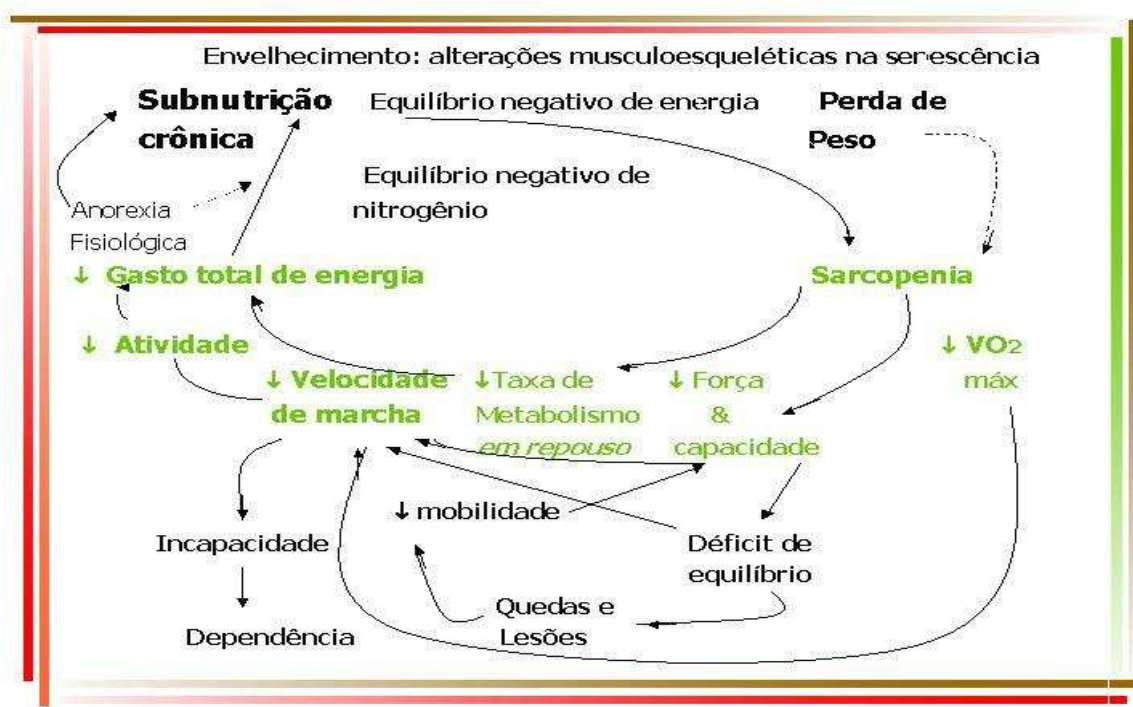


Gráfico 1 – Diagrama da Fragilidade conforme Fried e Walston (2001) traduzido por Néri e Teixeira (2006).

Em um estudo publicado em 2006 por Iersel e Rikkert, questionou-se se os diferentes critérios existentes para definir fragilidade são compatíveis entre si na classificação de uma população de idosos em frágeis, pré-frágeis e não frágeis. Foram analisadas quatro classificações diferentes e seu efeito na seleção desses pacientes. Foram utilizados os critérios a saber: **A)** Rockwood (1999) (2 ou mais itens que incluem: declínio cognitivo ou perda/prejuízo nas atividades da vida diária ou incontinência urinária); **B)** Fried (2001) (3

ou mais itens que incluem: exaustão, perda de peso, baixa velocidade de marcha, baixa força na mão dominante, pouca atividade física); C) baixa força na mão dominante (mulheres < 17,5 kg; homens < 30 kg) e D) velocidade de marcha menor que 1 m/s. Pelos diferentes critérios, a prevalência de fragilidade variou de 36% (baixa força na mão dominante) a 48% (Rockwood), 62,4% (Fried) e 88,8% (velocidade de marcha); dos 113 pacientes avaliados, somente 29 (25,66%) foram considerados frágeis considerando as quatro classificações ao mesmo tempo (Gráfico 2).

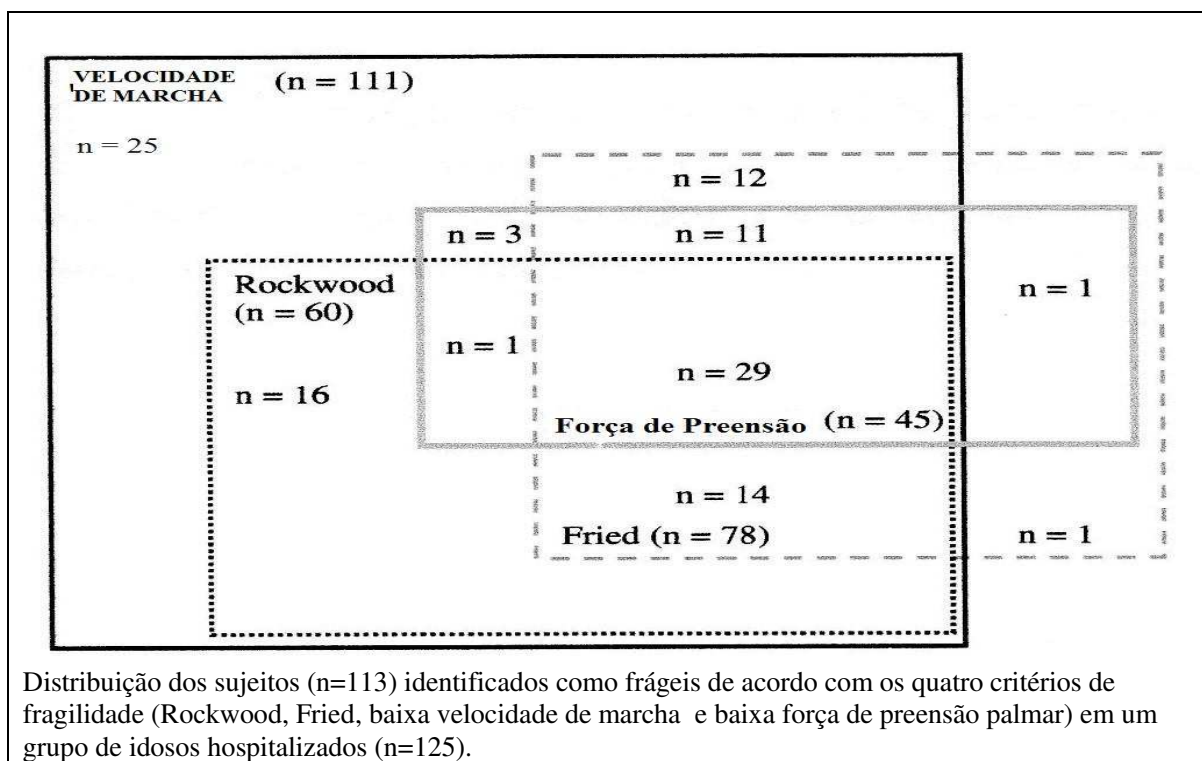


Gráfico 2 – Diagrama retirado do estudo de Iersel e Rikkert (2006) demonstrando a heterogeneidade na determinação de fragilidade entre as diferentes classificações utilizadas atualmente.

Buscando uma operacionalização sistemática que uniformize a classificação de fenótipo da Síndrome da Fragilidade, Fried *et al.* (2001) consideraram, em linhas gerais, a positividade para fragilidade quando presentes pelo menos três dos seguintes fatores: perda ponderal não intencional, fraqueza, baixa resistência e energia, diminuição da velocidade de marcha e baixo nível de atividade física. Outros estudos também adotaram sistematizações semelhantes (Woods *et al.*, 2005).

Idade avançada, sexo feminino, etnia afro-americana, baixa escolaridade, baixos níveis socioeconômicos e comorbidades crônicas são alguns fatores de risco para o desenvolvimento da Síndrome da Fragilidade detectados por Fried *et al.* (2001). Além disso, há maior prevalência de doenças cardiovasculares e pulmonares, artrite e diabetes entre os indivíduos com Síndrome da Fragilidade. Declínio da cognição e sintomatologia “maior” de depressão também estão associados com essa síndrome (Fried *et al.*, 2001). Ao mesmo tempo, estudos prospectivos de coorte descrevem forte associação entre declínio da cognição em idosos e níveis séricos elevados de anticorpos contra o CMVH (Aiello *et al.*, 2006).

Segundo Néri e Teixeira (2006), a tríade básica da fragilidade (Tríade de Bergman), consiste na inter-relação entre a disfunção neuroendócrina, muscular (sarcopenia) e imunológica, representada no Gráfico 3; essa tríade representa as principais alterações orgânicas decorrentes de alterações fisiológicas e/ou patológicas que desencadeiam prejuízo da funcionalidade dos indivíduos, caracterizando o fenótipo já descrito. Importante ressaltar que, permeando essa tríade, temos uma série de alterações inflamatórias, também conhecidas como alterações inflamatórias do envelhecimento (“inflamm-ageing”).



Gráfico 3 – Tríade básica da Fragilidade segundo Bergman (2004) – traduzido por Néri e Teixeira (2006).

B. 1) TRÍADE DA FRAGILIDADE

1) Disfunção Inflamatória

Segundo De Martinis (2006), com o envelhecimento observa-se um aumento da atividade inflamatória, chamado de “inflamm-ageing”, cujos marcadores são as citocinas inflamatórias e suas ações estão relacionadas ao desenvolvimento de uma série de alterações orgânicas, imunológicas e neuroendócrinas que interferem diretamente no processo de fragilização dos indivíduos.

As principais e mais importantes citocinas envolvidas na Síndrome da Fragilidade, de acordo com Cherian (2005), bem como nas infecções por CMVH (Schmaltz *et al*, 2005) são:

- Interleucina 6: Também conhecida como interleucina do idoso, por ter importante aumento com o envelhecimento, é liberada pelos macrófagos e linfócitos; sua principal função é aumentar a produção de neutrófilos pela medula óssea. Mediada pelos níveis de testosterona e estrogênio de forma inversamente proporcional. Está relacionada com alterações musculares e ósseas (perda de força muscular e densidade óssea), assim como com a resistência insulínica em idosos não diabéticos, entre outras enfermidades.
- Interleucina 1: Citocina cuja função principal é aumentar a produção de defesas pelo epitélio. Também é um importante estimulador da reabsorção óssea, age sinergicamente com as demais interleucinas e o aumento de suas concentrações contribui para desenvolvimento da osteoporose.
- Fator de Necrose Tumoral (TNF-alfa): É uma citocina envolvida em inflamações sistêmicas e um membro do grupo de citocinas que estimulam a reação de fase aguda. O fator de necrose tumoral causa a morte apoptótica da célula, proliferação

celular, diferenciação, inflamação, origina tumores e replicação viral. O papel mais importante do TNF-alfa é a regulação das células imunes. A sua desregulação e, em particular, o aumento de produção implica diversas doenças humanas, entre as quais o câncer. Essa citocina proinflamatória produz anorexia e lipólise. Também induz à apoptose das células miocíticas cardíacas e está relacionada à resistência insulínica em idosos não diabéticos. Alguns estudos mostram tratar-se de importante preditor de mortalidade em idosos com mais de 100 anos (Morley, 2005).

De Martinis (2006) esquematiza (conforme Gráfico 4) a associação dessas alterações inflamatórias com diversas doenças, muitas das quais serão citadas como etiologia da Síndrome da Fragilidade.

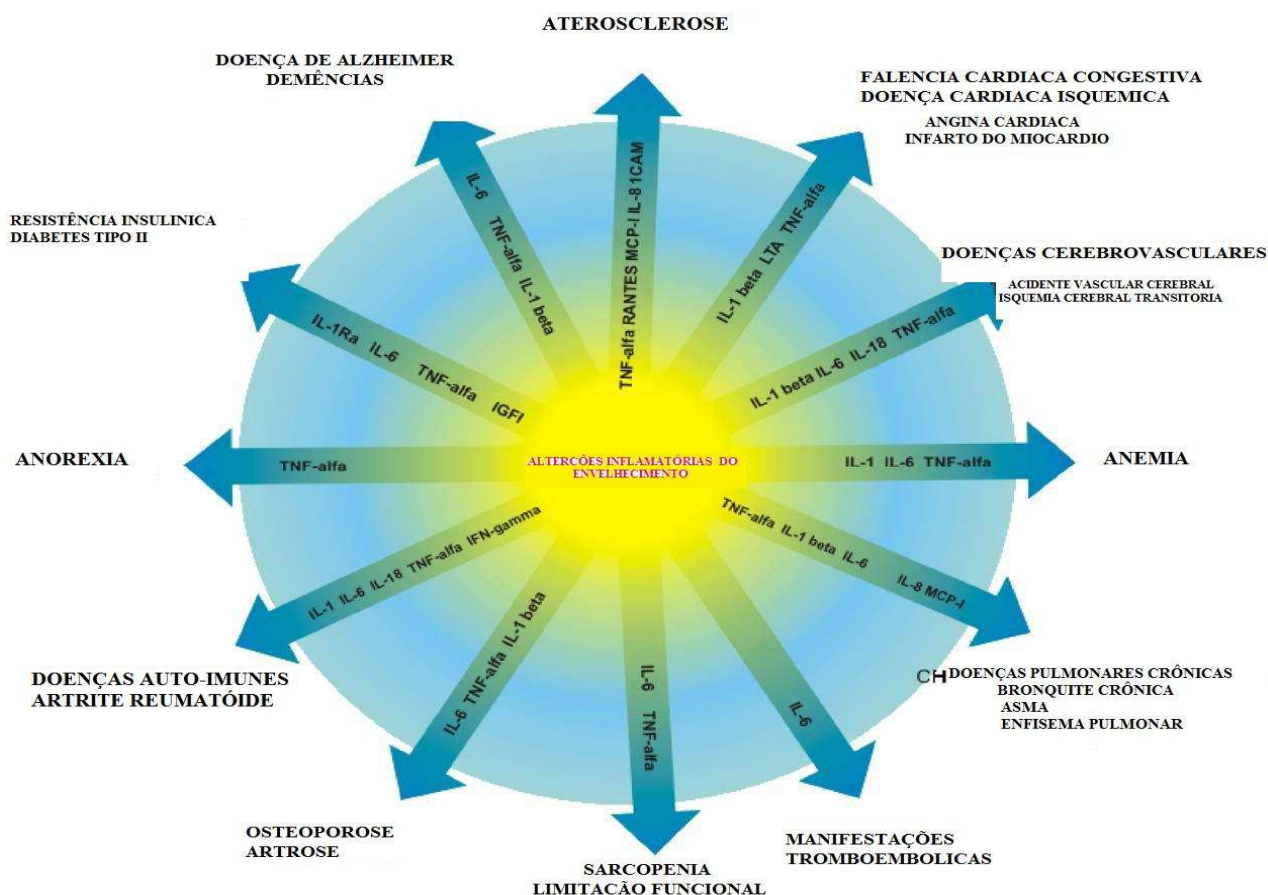


Gráfico 4 – Alterações inflamatórias do envelhecimento. Relação entre citocinas e doenças do envelhecimento (De Martinis, 2006)

2) Desregulação Neuroendócrina

Em relação à desregulação neuroendócrina na Síndrome da Fragilidade, Morley (2005) descreve uma série de alterações, a saber: diminuição da testosterona, diminuição do estrogênio, desregulação do cortisol, diminuição do dehidroepiandrosterona, diminuição de GH (hormônio do crescimento) e diminuição do fator de crescimento insulínico (IGF). Não há correlação direta entre a infecção por CMVH e essas alterações neuroendócrinas a serem descritas, mas como a Síndrome da Fragilidade é decorrente de vários fatores combinados da senescência e senilidade, essas alterações podem agravar o processo de fragilização do idoso portador de infecção por CMVH, mesmo em estado latente.

Portanto, segundo Morley (2005), observam-se as seguintes alterações:

- **Testosterona:** sua queda, decorrente da idade, está diretamente relacionada com perda de massa e força muscular por aumento das citocinas inflamatórias, já descritas, e também com a diminuição de massa óssea por favorecer aumento de ação osteoclástica (absorção óssea), em detrimento da ação osteoblástica (formação óssea). Sua reposição tem sido indicada em homens mais velhos, principalmente com hipogonadismo, verificando-se bons resultados com o aumento de força muscular, melhora de massa muscular e óssea, sendo que alguns trabalhos relatam também melhora cognitiva associada.
- **Estrogênio:** também há diminuição desse hormônio com a idade; sua ação em relação à fragilidade é a inibição da formação de citocinas inflamatórias (IL1, IL6, TNF-alfa), que são responsáveis pelo processo de osteoporose e sarcopenia. Sua reposição tem bons resultados para prevenção das alterações descritas, mas deve ser feita com muita cautela pelos riscos de aumento de incidência de neoplasia de mama e endométrio.

- **Dehidroepiandrosterodiona:** também com níveis reduzidos no envelhecimento, faz parte dos hormônios que regulam os níveis de citocinas inflamatórias, mas sua reposição, até o momento, mostrou-se ineficaz para prevenção ou reversão do processo de fragilidade, necessitando mais estudos.
- **Cortisol:** assim como os hormônios tireoidianos, há pouca alteração desse hormônio com o avançar da idade, exceto quando há enfermidade associada, por exemplo doença de Addison, levando o indivíduo à fragilidade por alterações decorrentes da própria doença: diarreia, desidratação, perda muscular, fadiga e perda de peso.

GH e IGF: dois hormônios responsáveis pela manutenção do organismo livre de gordura (massa gorda) e aumento de massa muscular (massa magra). É importante lembrar que ambos diminuem com a idade e o aumento de IGF está relacionado à associação entre níveis adequados do GH mais testosterona.

3) Desregulação Imunológica

Associado ao envelhecimento, verifica-se o processo natural de alterações imunológicas. Semba *et al.* (2005) chamam esse processo de senescência imunológica, e dentre essas alterações, aquelas relacionadas às células T (CD4/CD8/CD28) têm importância relevante na Síndrome da Fragilidade. Essas se relacionam à sobrevida e à longevidade dos indivíduos.

Alguns estudos como o de Fergunson (1995) mostraram a associação entre aumento de CD8⁺ e queda de CD4⁺, que se relaciona com menor resposta proliferativa linfocitária, ao aumento da mortalidade em idosos.

Semba *et al.* (2005) fazem outras considerações, a saber:

CD4: os linfócitos $CD4^+$, também chamados de T4 ou helper, são os controladores de toda a resposta imunitária. São eles que "decidem" que reações desenvolver a uma invasão, ativando ou inibindo todas as outras células imunitárias através de citocinas. Em doenças como a Aids, todo o sistema imunitário entra em colapso, pois essas células CD4 estão comprometidas.

Segundo Silverthorn (2003), os linfócitos T4 conseguem decidir se há invasão ou não pois cada um deles contém um receptor gerado aleatoriamente – TCR (T-cell receptor, semelhante aos anticorpos da célula B, mas membranar). Todos os fagócitos e ainda algumas outras células como as células dendríticas ou de Langerhans, depois de digerir as proteínas do invasor, apresentam peptídeos delas numa proteína membranar, o MHC II (complexo maior de histocompatibilidade). Os TCR dos T4 ligam-se a essas MHC II com peptídeo e, se a ligação for eficaz, liberam citocinas. Nenhum linfócito T4 tem receptores para proteínas do próprio corpo porque esses foram destruídos na fase de desenvolvimento no timo. Se os níveis dessas citocinas forem suficientemente altos, e se outros fatores menos bem conhecidos existirem no sangue, o T4 "decide" que há uma invasão e de que tipo é a mesma, dando origem a uma resposta imunitária específica.

Ele então produz outras citocinas estimulando todas as outras células para o tipo de resposta apropriado. Assim como todos os outros linfócitos, os T4 estimulados multiplicam-se e alguns servem de células-memória para uma rápida resposta ao mesmo invasor no futuro.

Segundo Guyton (2006), há basicamente dois tipos de células T4 helper, correspondendo a dois tipos de resposta. Não se sabe exatamente o que desencadeia um tipo ou o outro. A resposta TH1 (T helper I) caracteriza-se por produção de citocinas como IL-2, IFN-gama e TNF-alfa. Nessas, verifica-se ativação dos macrófagos e da fagocitose, bem como dos mecanismos citotóxicos (linfócitos T), levando à extensa destruição das zonas infectadas. É eficaz na eliminação dos patógenos intracelulares (vírus e bactérias intracelulares). Na resposta TH2 há secreção de IL-4 e IL-5. A mesma caracteriza-se pelo estímulo da produção de anticorpos pelos linfócitos B. É eficaz

contra organismos que circulam no sangue, como bactérias extracelulares e parasitas.

Há ainda um terceiro tipo de linfócito, o T4 regulador ou linfócitos supressores, que limitam e suprimem a reação imunitária, que se constitui em um mecanismo muito importante considerando a destruição extrema que o sistema imunitário pode produzir (Guyton 2006).

Na Síndrome da Fragilidade, devido a senescência ou senilidade, verifica-se um aumento na produção das interleucinas por parte dos linfócitos T4, desencadeando processos patológicos que levam a fragilização dos indivíduos (De Martinis, 2006).

CD 28: relacionado à longevidade imunológica, tem sua importância por se tratar de um estimulador do sistema linfocitário, influenciando no retardamento do processo de encurtamento dos telômeros e da apoptose celular. Sua falência funcional está associada ao aumento da mortalidade (Silverthon, 2003). O mesmo autor mostra importante aumento desse linfócito em pacientes soropositivos para CMVH e fragilidade como resposta para manter o equilíbrio imunológico.

CD8: os linfócitos TCD8⁺ são os linfócitos citotóxicos, também chamados de “killers”. Eles têm, cada um, um tipo de receptor específico nas suas membranas, gerado aleatoriamente numa fase de recombinação genética do seu desenvolvimento, denominado de TCR (T-cell receptor, semelhante aos anticorpos da célula B, mas de localização membranar). Esses receptores ligam-se a outros que todas as células humanas possuem (complexo MHC I), e que apresentam peptídeos que elas estejam produzindo na superfície da célula. Se ocorrer que os complexos MHC I (Complexo de Histocompatibilidade) – peptídeo sejam reconhecidos por uma célula TCD8⁺, esta última desencadeará a morte da célula que apresenta o peptídeo através de enzimas citolíticas chamadas de porinas, que induzem a apoptose da célula-alvo por desequilíbrio osmótico (Guyton, 2006).

Todos os linfócitos TCD8⁺ com receptores que reagem a substâncias do próprio corpo

morrem durante o seu "estágio" no timo. Quando o linfócito TCD8⁺ reconhece um antígeno não self com o seu receptor numa molécula MHC classe I de uma célula do organismo, ele libera substâncias que criam um poro na membrana, provocando a lise da célula, ou então liberam mediadores (granzima) que induzem a célula a iniciar a apoptose. Há milhões de linfócitos TCD8⁺ em circulação no organismo, cada um com receptores aleatórios para todos os peptídeos possíveis não self. Normalmente, o linfócito TCD8⁺ só mata as células se for estimulado por citocinas dos linfócitos TCD4⁺ (reguladores). Se um linfócito T CD8⁺ com determinado receptor for estimulado dessa forma, ele divide-se em mais células citotóxicas e um pequeno grupo de células quiescentes e de longa esperança de vida, as células memória, manter-se-ão em circulação (entre o sangue e os gânglios linfáticos) (Silverthorn, 2003). Essas células de memória podem ser ativadas mais tarde, de uma forma mais eficiente, mais rápida e independentemente da presença de citocinas produzidas pelos linfócitos TCD4⁺, após reconhecimento do peptídeo para o qual são específicas, apresentado por uma molécula de MHC classe I.

Por ser fruto de estimulação de linfócitos precursores como CD34, é importante lembrar que o CMVH diminui a disponibilidade de TCD8⁺ livre, devido ao aumento na produção de TCD8⁺ CMVH, quando da reativação do vírus em infecções latentes reativadas, piorando, ainda mais, o sistema imunológico do indivíduo (Nelson, 1999). Esses são os principais marcadores imunológicos envolvidos na Síndrome da Fragilidade, alguns dos quais também estão presentes na infecção por CMVH; muitos estudos ainda se fazem necessários para que também exista uma abordagem eficaz nesse segmento, na busca de retardar ou evitar a fragilização dos indivíduos seja pelas próprias alterações imunológicas do envelhecimento, seja por enfermidades decorrentes dessas alterações.

4) Sarcopenia

Sarcopenia é a denominação empregada para perda de massa e força muscular

decorrentes do processo de senescência. Sua incidência varia de 6 a 12% na população idosa com mais de 60 anos, chegando a 50% nos muito idosos (Fried *et al.*, 2001).

Sua principal causa é a diminuição da atividade física e alterações neuro-hormônio-inflamatórias, já descritas, mas pode estar relacionada a causas patológicas que levam à diminuição de massa muscular, a saber: doenças neuromusculares, vasculares, sistêmicas e hereditárias.

Nesse processo, as características mais importantes são: diminuição de massa e força muscular, diminuição da oxigenação muscular, diminuição da tolerância ao exercício, diminuição da termorregulação muscular, diminuição do gasto energético e diminuição de qualidade óssea, além da diminuição da taxa de síntese proteica da musculatura lisa, diminuição da cadeia pesada de miosina, diminuição das proteínas mitocondriais e perda anatômica das fibras musculares tipo II (Fried *et al.*, 2001).

B. 2) ETIOLOGIA DA FRAGILIDADE

A Síndrome da Fragilidade é oriunda de alterações clínicas relacionadas às mudanças descritas (desregulação neuroendócrina, disfunção do sistema imune e sarcopenia), e diversos fatores/enfermidades podem contribuir para acarretar/agravar essas alterações no decorrer da vida, levando a perdas funcionais muitas vezes irreversíveis.

Morley (2002) descreve detalhadamente no Gráfico 5, a seguir, os fatores relacionados à etiologia dessa síndrome, e suas relações.

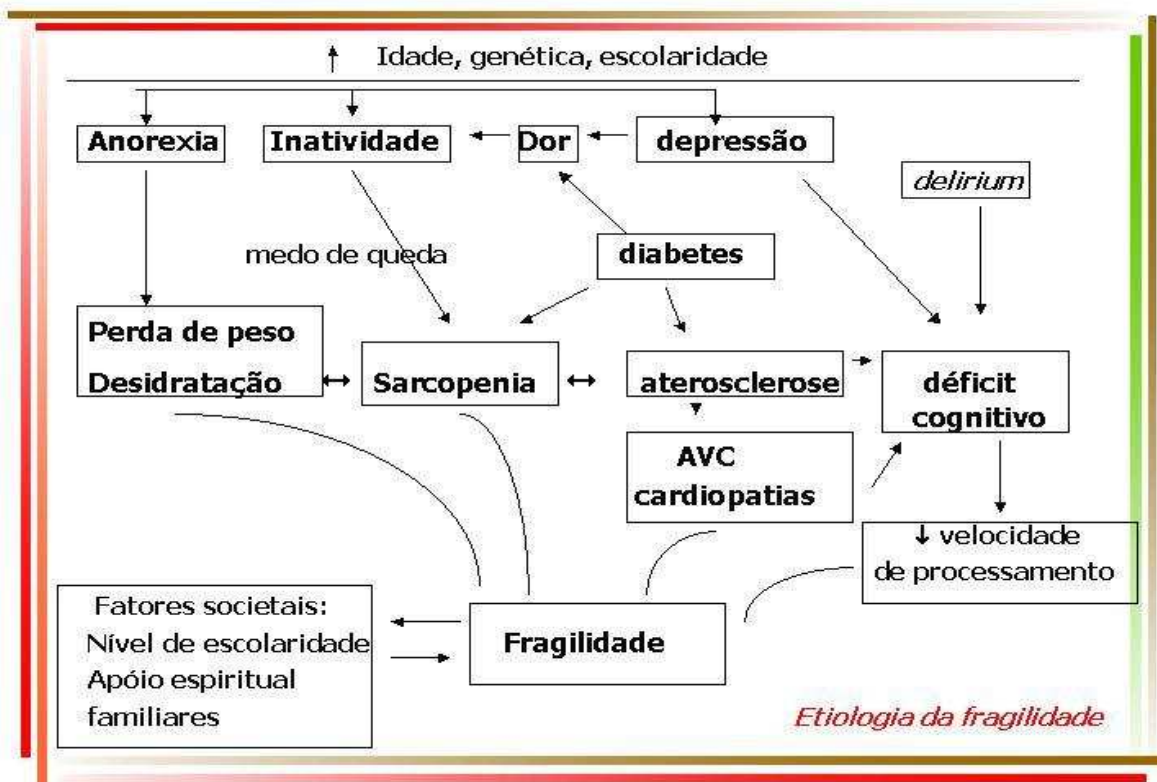


Gráfico 5 – Etiologia da Síndrome da Fragilidade, segundo Morley (2002) – traduzido por Néri e Teixeira (2006).

1) Idade

A idade, por si só, não é a causa isolada da Fragilidade, mas devido às alterações decorrentes desta, torna-se um fator predisponente importante nesse processo. Essas alterações incluem: diminuição de reservas energéticas, diminuição das respostas adaptativas, alterações da estrutura muscular e neural, desregulação hormonal e metabólica, desregulação do sistema imune, incidência de comorbidades e sequelas de incidentes mórbidos (Morley, 2002).

2) Perda de Peso

Perda de peso é a marca da Fragilidade para Morley (2002), mas Rockwood (1999) discorda em seus trabalhos, relatando a incidência de fragilidade em idosos obesos. Os quatro fatores associados com perda de peso, de acordo com Morley (2002), são os seguintes:

A) Desidratação

Constitui 10% das causas de perda de peso em idosos, tendo como etiologia o uso de diuréticos, processos infecciosos e baixa ingestão hídrica.

B) Anorexia Fisiológica:

Fator importante na perda de peso e decorrente de:

- Alteração de paladar e olfato;
- Diminuição da complacência gástrica que leva à diminuição da absorção calórica, aumento de saciedade, aumento da passagem gástrica e diminuição de óxido nítrico, que é responsável por estimular o apetite;
- Aumento da leptina, proteína que tem efeito anorético, inversamente relacionado aos níveis de testosterona.

C) Anorexia Patológica

Secundária a enfermidades/estados mórbidos como: depressão, iatrogenias, condições metabólicas, infecções nosocomiais, disfagia e dietas terapêuticas.

D) Caquexia

Decorrentes do excesso de citocinas relacionadas a câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal crônica, insuficiência cardíaca, tuberculose, Aids, entre outras.

3) Diminuição de visão e audição

Fator importante que pode levar a erro alimentar, isolamento social, depressão, diminuição de atividade física.

4) Sarcopenia

Neste trabalho já foram descritas as alterações relacionadas à sarcopenia e sua importância no processo de Fragilidade, mas deve-se lembrar de estudos recentes sobre

um gene conhecido como myostatin, responsável pela inibição da síntese proteica e aumento importante de massa muscular em cobaias, mas não está bem definida sua relação com a sarcopenia em seres humanos e estudos complementares estão sendo feitos para esclarecimentos futuros (Morley, 2005)

5) Doenças Cardiovasculares

Diabetes, cardiopatias, doença vascular periférica e demência vascular representam as principais enfermidades cardiovasculares que interferem diretamente na funcionalidade dos indivíduos, verificando-se, com a evolução dessas, o favorecimento do processo de Fragilidade (Morley, 2002).

6) Fratura de quadril

Também é importante fator etiológico da Fragilidade por imobilidade e perda de massa/força muscular secundárias, além de todas as alterações inflamatórias e imunológicas associadas, que resultam da baixa ingestão de cálcio e vitamina D, atividade física inadequada, além dos fatores genéticos associados (Morley, 2002).

7) Disfunção Cognitiva

Envolve prejuízo no planejamento das atividades, prejuízo na execução das tarefas diárias, além de estar associada a desnutrição crônica, falta de exercícios e à imobilização, desencadeando o processo de Fragilidade (Morley, 2002).

8) Fatores Psicológicos

Quadros depressivos e ansiedade que acarretam medo de queda, perda cognitiva, demências e isolamento social são fatores relacionados entre si e com outras doenças já citadas que influenciam na espiral da Fragilidade (Morley, 2002). Phillips (2007) demonstrou associação importante entre soropositividade para CMVH e aumento nos índices de depressão e ansiedade em idosos.

9) Fatores Sociais

Não são fatores diretamente causadores da Fragilidade, mas permeiam todo o processo e podem agravar e/ou acelerar a fragilização. Estes são: falta de suporte social e familiar, falta de adaptação da moradia às necessidades do idoso e condições do cuidador (Morley, 2002).

B.3) CONSEQUÊNCIAS DA FRAGILIDADE

As consequências da fragilidade estão relacionadas aos déficits funcionais que caracterizam essa síndrome, e muitas das etiologias descritas são controláveis e/ou tratáveis, podendo-se evitar ou retardar o processo em si, bem como suas consequências, influenciando diretamente na qualidade de vida desses indivíduos.

Essas consequências são, segundo Morley (2002): diminuição funcional e imobilidade, hospitalização e/ou institucionalização e até morte, Gráfico 6.



Gráfico 6 – Consequências da Fragilidade, segundo Morley (2002) – traduzido por Néri e Teixeira (2006).

Conforme definição de Goetz *et al.* (2001), a Fragilidade envolve um declínio em espiral de energia em um processo sem autocorreção. Nesse processo, as lesões iniciais e as limitações decorrentes precipitariam novos declínios funcionais, piorando o estado anterior.

Verifica-se assim, que pode existir uma importante relação entre a presença do CMVH no organismo humano e o processo de fragilização dos idosos, mas nos estudos avaliados faltam dados para estabelecer uma relação direta e positiva entre a doença ativa e a presença de Fragilidade dos idosos.

Os diferentes critérios para Fragilidade resultam em seleção de pacientes muito diferentes entre si, sendo que o uso dos mesmos critérios deve ser baseado em cada propósito, em cada desfecho para o qual determinado critério foi originalmente validado. Dessa maneira, considerando o presente estudo, serão utilizados critérios estabelecidos por Fried *et al.* (2001), pois esses já foram previamente validados para análise de associação com infecção por CMVH em segmento populacional relativamente semelhante (Schmaltz *et al.*, 2005).

JUSTIFICATIVA

Os estudos presentes na literatura vigente trabalham com infecção latente por CMVH e Síndrome da Fragilidade, e gradativamente vem aumentando a produção científica em relação à infecção ativa por CMVH, mas não há trabalhos que correlacionem a presença de infecção ativa com a presença de critérios de Fragilidade; portanto, trata-se de um estudo inédito na população brasileira, e os resultados obtidos a partir desse estudo, poderão ser utilizados para futuras pesquisas nessa área e, até mesmo, para orientar pesquisas que busquem prevenir a fragilidade, através do desenvolvimento de intervenções contra infecções primárias ou secundárias pelo CMVH.

OBJETIVOS

- A) Detectar e comparar a incidência de infecção ativa por CMVH em idosos com Critérios de Fragilidade, utilizando REAL-TIME PCR para CMVH.

- B) Verificar a correlação entre os Critérios de Fragilidade e a positividade para CMVH.

TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo

CASUÍSTICA

1. Critérios de inclusão no estudo

- Idade igual ou superior a 60 anos;
- Pacientes em seguimento no Hospital de Clínicas da UNICAMP;
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1) preenchido e assinado pelo paciente ou responsável, consentindo na participação no estudo e na coleta das amostras de sangue.

2. Critérios de exclusão

- Idade inferior a 60 anos;
- Recusa em participar do estudo.

3. Seleção dos pacientes

Foram incluídos 55 pacientes acompanhados no Ambulatório de Geriatria e em outros ambulatórios do Hospital das Clínicas da Unicamp, pacientes estes de um hospital universitário de referência, não representativo portanto, das características gerais da população de idosos brasileiros. A coleta de dados foi durante o período de novembro de 2007 a novembro de 2008 e devido à dificuldade para coleta laboratorial nos próprios ambulatórios e à grande recusa dos pacientes em se locomoverem até o laboratório, optou-se por fazer a avaliação clínica dos Critérios para Fragilidade no próprio laboratório central, conciliando a coleta dos nossos exames com os demais exames do paciente e facilitando a aceitação dos pacientes em participar do estudo;

Os pacientes foram avaliados em um único momento, buscando a presença dos critérios para Fragilidade a serem especificados na metodologia. Foram colhidas amostras de sangue periférico de cada paciente para análise por Real-Time PCR para CMVH. Os prontuários dos pacientes foram analisados posteriormente para melhor caracterização da população em estudo.

METODOLOGIA

1) *Definição dos Critérios de Fragilidade*

Os critérios de Fragilidade avaliados resultam da adaptação de sistematizações utilizadas em outras publicações, como de Fried *et al.* (2001). Dessa forma, serão considerados critérios de Fragilidade os seguintes:

1. Perda ponderal não intencional de 4,5 quilos nos últimos 12 meses.
2. Força de Preensão: verificada através da avaliação da força máxima com a utilização de um dinamômetro marca Crown, capacidade de 50Kgf, certificação n. 0331-07 (Técnica Filizola LTDA.), calibrado em 22.10.2007 e registro da Unicamp n. ERC 31823; a medida considerada será a melhor de três avaliações consecutivas na força dominante. Para pontuação nesse critério serão utilizados valores propostos por Ottenbacher *et al.* (2005):

HOMENS (IMC EM KG/M ²)	PONTOS DE CORTE PARA FRAGILIDADE EM KG/FORÇA
≤ 24	≤ 29
24,1 a 26	≤ 30
26,1 a 28	≤ 30
> 28	≤ 32

MULHERES (IMC EM KG/M ²)	PONTOS DE CORTE PARA FRAGILIDADE EM KG/FORÇA
≤ 23	≤ 17
23,1 a 26	≤ 17,3
26,1 a 29	≤ 18
> 29	≤ 21

3. Exaustão ou cansaço autorrelatado: indicadas através da queixa do paciente de exaustão. A exaustão reportada pelos pacientes será identificada através de duas questões da escala CES-D (Escala de Rastreamento Populacional para Depressão) (anexo 01) (Orme *et al.*, 1986; Silveira e Jorge, 1998) , questões 07 e 20.

A escala CES-D é um instrumento autoaplicável de 20 itens desenvolvido por Radloff (1977) com a finalidade de detectar sintomas depressivos em populações adultas. As respostas a cada uma das questões são dadas segundo a frequência com que cada sintoma esteve presente na semana precedente à aplicação do instrumento: “raramente ou nunca” corresponde à pontuação zero; “durante pouco ou algum tempo” corresponde à pontuação 1; “ocasionalmente ou durante um tempo moderado” corresponde à pontuação 2; e “durante a maior parte do tempo ou todo o tempo” corresponde à pontuação 3. A pontuação pode variar entre 0 e 60 (pontuação de 0 a 3 em cada um dos vinte itens).

4. Diminuição da velocidade da marcha: determinada pelo intervalo de tempo que o paciente leva para caminhar 4,5 metros. Serão considerados, para determinação desse critério, os seguintes pontos de corte propostos por Ottenbacher *et al.* (2005):

HOMENS (ALTURA EM CM)	PONTOS DE CORTE PARA FRAGILIDADE EM SEGUNDOS
≤ 173	≥ 7
> 173	≥ 6

MULHERES (ALTURA EM CM)	PONTOS DE CORTE PARA FRAGILIDADE EM SEGUNDOS
≤ 159	≥ 7
> 159	≥ 6

5. Avaliação de gasto energético semanal: utilizada como um critério de Fragilidade inicialmente incluído neste estudo, mostrou-se uma avaliação complexa e demorada com impossibilidade operacional para sua execução; excluída, portanto.

2. Coleta de amostra de sangue periférico

Foi colhido 1 tubo com EDTA (ácido etilenodiaminotetracético) de sangue periférico de cada paciente na avaliação inicial após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As amostras foram utilizadas para a detecção de CMVH pela técnica de PCR Quantitativa em Tempo Real (“Real-Time”) no Laboratório de Diagnóstico de Doenças Infecciosas por Técnicas de Biologia Molecular da FCM-UNICAMP.

3. Extração do DNA de leucócitos do sangue periférico

A extração do DNA foi feita a partir de precipitado de leucócitos de acordo com as especificações do kit “High Pure Viral Nucleic Acid Kit®” da marca Roche.

4. Reação de amplificação em tempo real para detecção da β actina

Trata-se de uma reação para normalização das amostras, demonstrando a presença de DNA da β actina e ausência de inibidores da reação de amplificação.

A reação de amplificação em tempo real para detecção do gene da β actina foi realizada pelo sistema TaqMaTM. As condições da reação foram: 3mM de MgCl₂, 10mM de cada desoxirribonucleotídeo (dATP, dCTP, dGTP e dTTP), 3 μ M de cada primer (sequência não fornecida pelo fabricante – *Tabela 5*), 2 μ M da sonda (sequência não fornecida pelo fabricante – *Tabela 1*), 5U/ μ l da enzima *Platinum taq*, tampão 10x, 10ng de amostra e água para um volume final de 12 μ l. O produto foi então submetido às condições de ciclagem:

50°C – 2 minutos

95°C – 10 minutos

95°C	–	15 segundos	} 40 ciclos
60°C	–	1 minuto	

Os resultados foram então analisados através do software Rotor-Gene 6000 series versão 1.7 (Build 3) (Corbett Research).

Tabela 1. Amplificação em tempo real para detecção da β actina

TaqMan® B-actin Detection Reagents	Human Control DNA, B-actin Probe (FAM™ Probe) 2μM, B-actin Forward Primer 3uM, and B-actin Reverse Primer 3uM.	Part Number 401846
---	---	---------------------------

5. Real-Time PCR para CMVH: Reação de amplificação em tempo real para detecção do CMVH

As amostras foram ajustadas para uma concentração final de 5ng para preparo do mix, que consiste de DNA e água para um volume final de 3 μl por well. Os primers também são ajustados com água para um volume final de 3 μl por well. A reação de amplificação em tempo real foi feita da seguinte maneira: 60 ng de DNA, 300nM de cada primer (*US17F e US17R* – Tabela 2), para 6,0μl de SYBER™ Green (PE Applied Biosystems) e 2μM da sonda (5'/56-FAM/ACGGTCCTGTAGACCCGCATACAAA/36-TAMSp/-3') para um total de 12 μl de reação. O produto foi então submetido às condições de ciclagem:

50°C	–	2 minutos	
95°C	–	10 minutos	
95°C	–	15 segundos	} 40 ciclos
60°C	–	1 minuto	

Os resultados foram então analisados através software Rotor-Gene 6000 series versão 1.7 (Build 3) (Corbett Research).

Tabela 2. Primers utilizados na reação de amplificação em tempo real para detecção do CMVH

NOME	SEQUÊNCIA	SENTIDO
US 17 F	5' GAAGGTGCAGGTGCCCTG3'	“sense”
US 17 R	5' GTGTCGACGAACGACGTACG3'	“antisense”

6. Critério para diagnóstico de infecção ativa para CMVH

O diagnóstico de infecção ativa por CMVH foi determinado através do Real-Time PCR para CMVH. Após a análise das reações de amplificação de todos os pacientes, estabeleceu-se um “cut-off” (ponto de corte) para esse grupo, assim como vemos em outros trabalhos como o de Peres (2009), e determinou-se a presença ou ausência de amostras positivas para infecção ativa por CMVH.

7. Análise de prontuários

Os prontuários de todos os pacientes incluídos no estudo foram analisados para coleta de dados.

7.1. Número e tipo de medicamentos em uso

Foram colhidas informações em relação ao número e tipo de medicamentos em uso por cada paciente na data em que foi incluído no estudo.

7.2. Número e tipo de enfermidades

Foram colhidas informações em relação ao número e tipo de enfermidades apresentadas por cada paciente na data em que foi incluído no estudo. As enfermidades foram categorizadas de acordo com o disposto no CID-10 (Código Internacional de Doenças).

7.3. Presença ou ausência de quadro clínico sugestivo de possível doença por CMVH

Para caracterização de possível doença pelo CMVH, verificou-se a presença de manifestações clínicas compatíveis com aquelas sabidamente causadas pelo CMVH (Ljungman *et al.*, 2002), considerando um período de 6 meses antes e 6 meses depois da coleta das amostras de sangue periférico de cada paciente. As manifestações consideradas foram (com respectivos códigos utilizados):

- **Febre (FBR)**: maior ou igual a 38°C, por 3 dias no mínimo;
- **Pneumonite (PNT)**: presença de sinais e/ou sintomas de doença pulmonar;
- **Doença Gastrointestinal (DGI)**: sintomas gastrointestinais (colite, gastrite ou esofagite)
- **Hepatite (ALT)**: aumento de pelo menos duas vezes o valor máximo normal de alanina-amino-transferase (ALT) e/ou achados histopatológicos consistentes com hepatite ou colangite;
- **Doenças Neurológicas (DN)**: sintomas como encefalite, mielite transversa ou outros sinais de doença difusa do sistema nervoso central;
- **Retinite (RTN)**: lesões oftalmológicas típicas, com ou sem provas virológicas, diagnosticadas pelo exame de fundo de olho, realizado pelo oftalmologista, com presença de retinite necrotizante com infiltrado branco algodinoso, áreas de hemorragia e irite e vitrite mínima;
- **Leucopenia (LP) ou trombocitopenia (TCP)**: leucócitos abaixo de 3.000/mm³, trombocitopenia inferior a 100.000/mm³, afastadas outras causas.

RESULTADOS

A partir de todos os dados coletados no estudo, alguns pontos foram evidenciados sobre a população de 55 pacientes estudados.

Em relação à faixa etária, a média foi 72,3 anos, mediana de 73 anos e desvio-padrão de 8,31.

Em relação à distribuição por sexo, 32,7% (18 pacientes)) eram do sexo masculino e 67,3% (37 pacientes) eram do sexo feminino e os pacientes homens e mulheres estavam distribuídos de maneira semelhante nas diferentes faixas etárias (60-69 anos: 33,3% e 29,7%; 70-79 anos: 39,0% e 48,6%; ≥ 80 anos: 27,7% e 21,7% , respectivamente)

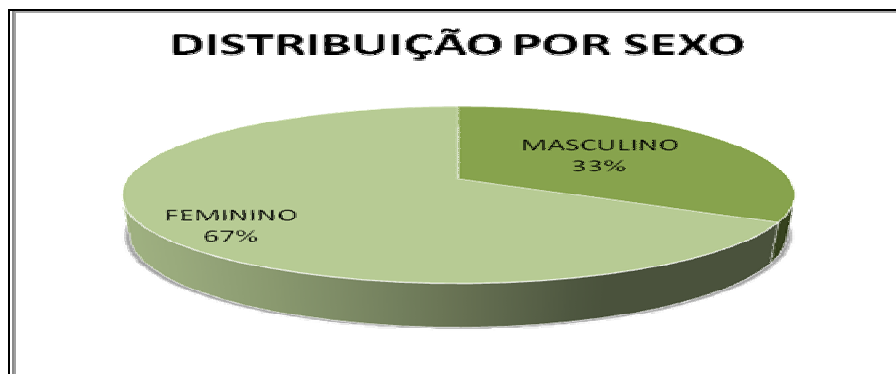


Figura 1 – Representação gráfica da distribuição dos pacientes por sexo.

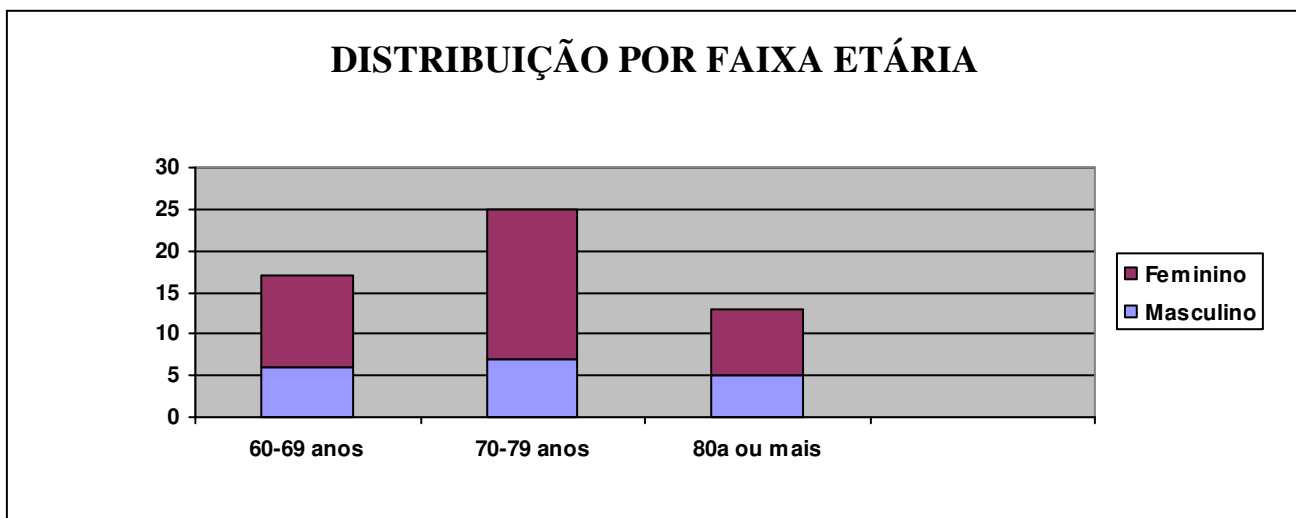


Figura 2 – Representação gráfica da distribuição dos pacientes estudados por faixa etária considerando sexos feminino e masculino.

1. Critérios de Fragilidade

Avaliando os 55 pacientes quanto aos critérios de Fragilidade, obtivemos uma média de 1,45 critério por paciente, mediana de 1 critério e desvio-padrão de 1,24.

Quando avaliamos o número de critérios para Fragilidade e a faixa etária (figura abaixo), encontramos: **nenhum critério para fragilidade** – 60-69 anos: 7 pacientes (12,7%), 70-79 anos: 7 pacientes (12,7%), 80 anos ou mais: 2 pacientes (3,6%); **1 critério para fragilidade** – 60-69 anos: 6 pacientes (10,9%), 70-79 anos: 6 pacientes (10,9%), 80 anos ou mais: 3 pacientes (5,5%); **2 critérios para fragilidade** – 60-69 anos: 1 paciente (1,8%); 70-79 anos: 6 pacientes (10,9%), 80 anos ou mais: 2 pacientes (3,6%); **3 critérios para fragilidade** – 60-69 anos: 3 pacientes (5,5%), 70-79 anos: 5 pacientes (9,1%), 80 anos ou mais: 5 pacientes (9,1%); **4 critérios para fragilidade** – 60-69 anos: nenhum paciente (0%), 70-79 anos: 1 paciente (1,8%), 80 anos ou mais: 1 paciente (1,8%).

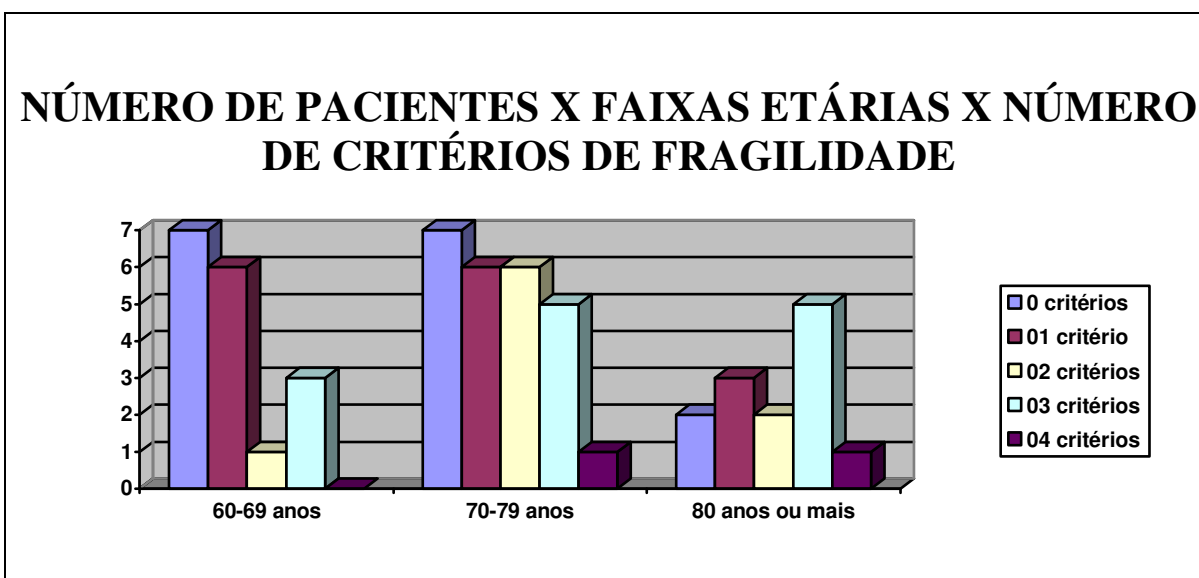
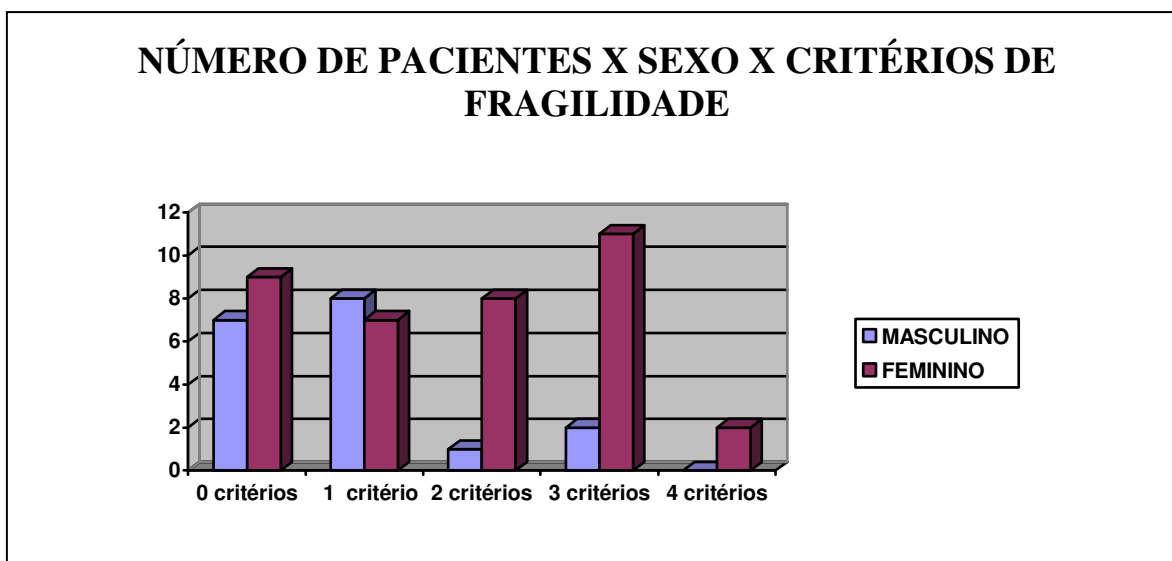


Figura 3 – Representação gráfica relacionando o número de pacientes, faixa etária e o número de critérios de Fragilidade apresentados.

Analisando o número de critérios para fragilidade e o número de pacientes por sexo, encontramos: **nenhum critério para fragilidade**: 16 pacientes (29,1%) sendo 9 mulheres e 7 homens; **1 critério para fragilidade**: 15 pacientes (27,3%) sendo 7 mulheres e 8 homens; **2 critérios para fragilidade**: 9 pacientes (16,4%) sendo 8 mulheres e 1 homem; **3 critérios para fragilidade**: 13 pacientes (23,6%) sendo 11 mulheres e 2 homens; e finalmente **4 critérios para fragilidade**: 2 pacientes (3,6%) sendo 2 mulheres.

Figura 4 – Representação gráfica relacionando o número de pacientes, considerando sexo e o número de Critérios



de Fragilidade apresentados.

Ao avaliarmos o número de pacientes por cada critério de Fragilidade, verificamos que 20 pacientes (36,4%) apresentaram **marcha lentificada**, sendo 19 mulheres e 1 homem; 23 pacientes (23,6%) apresentaram **cansaço autorrelatado**, sendo 18 mulheres e 5 homens; 28 pacientes (50,9%) apresentaram **diminuição de força ao teste do dinamômetro**, sendo 22 mulheres e 6 homens; e, por fim, 10 pacientes (18,2%) apresentaram **perda ponderal**, sendo 6 mulheres e 4 homens. A figura a seguir demonstra graficamente esses resultados.

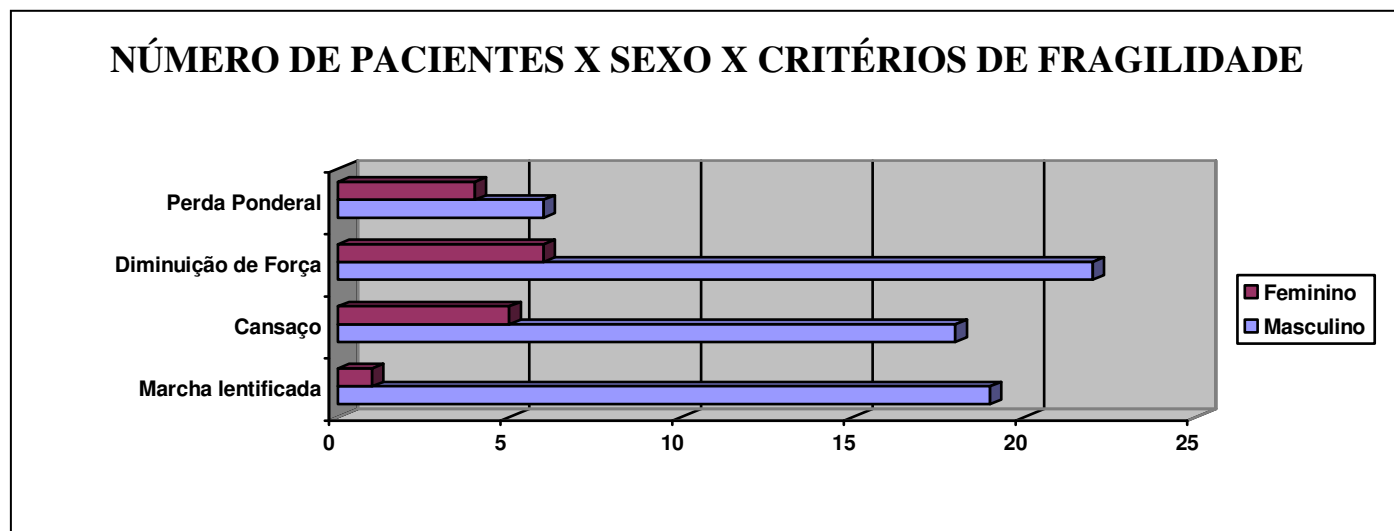


Figura 5 – Representação gráfica mostrando o número de pacientes, considerando sexos masculino e feminino, que apresentaram cada um dos critérios para definição de Síndrome da Fragilidade.

2. Análise dos prontuários

A tabela (Tabela 4) mostrando sexo, idade, número de medicamentos em uso, nome dos medicamentos em uso, número de enfermidades e cada enfermidade de cada paciente incluído no estudo encontra-se nos apêndices (Apêndice 4). A análise desses dados encontra-se a seguir.

2.1. Número e tipo de medicamentos em uso pelos pacientes

Em 5 prontuários (de um total de 55) não constavam dados sobre número ou tipo de medicamentos em uso, por isso, para construção das tabelas e gráficos abaixo, foram considerados somente dados referentes a 50 do total de 55 pacientes do estudo.

Analisando o número de medicamentos em uso por paciente, nesta amostra de 50 idosos, obtivemos uma média de 5,48 medicamentos por paciente, a mediana foi de 5,0 medicamentos e desvio-padrão de 3,04.

Estratificando essa população por faixa etária, as médias de medicamentos em uso foram: **60-69 anos:** 4,69 medicamentos; **70-79 anos:** 4,96 medicamentos; **80 anos ou mais:** 6,58 medicamentos.

Relacionando o número de medicamentos em uso e critérios para Fragilidade, constatamos que os pacientes com **nenhum critério** apresentaram média de 4,71 medicamentos; com **1 critério para Fragilidade** a média encontrada foi de 4,08 medicamentos; **2 critérios** apresentaram média de 5,75 medicamentos; **3 critérios**, média de 7,23 medicamentos; e, por fim, **4 critérios**, com média de 7,50 medicamentos.

Os dados colhidos, quanto ao número de pacientes x medicamentos em uso comparando por sexo, estão apresentados abaixo.

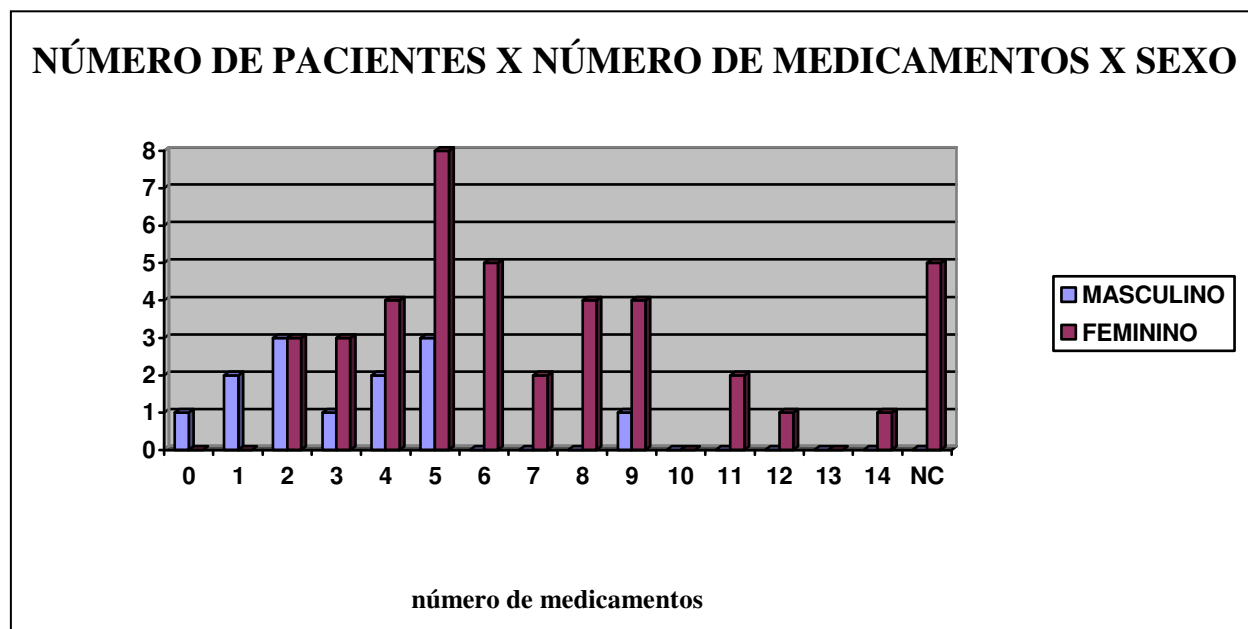


Figura 6 – Representação gráfica relacionando o número de pacientes (dentre os incluídos no estudo) e número de medicamentos utilizados. A última coluna representa os pacientes em cujos prontuários não constam dados sobre uso de medicamentos (NC).

Analisando o número de medicamentos em uso pelos pacientes, constatou-se que, na população estudada, entre as mulheres havia uso de maior número de medicações, com 81,2% das mulheres contra 61,1% dos homens utilizando **4 ou mais fármacos** (somente 18,7% das mulheres usavam **menos do que 4 medicamentos**; 38,8% dos homens estavam em uso de menos do que 4 fármacos).

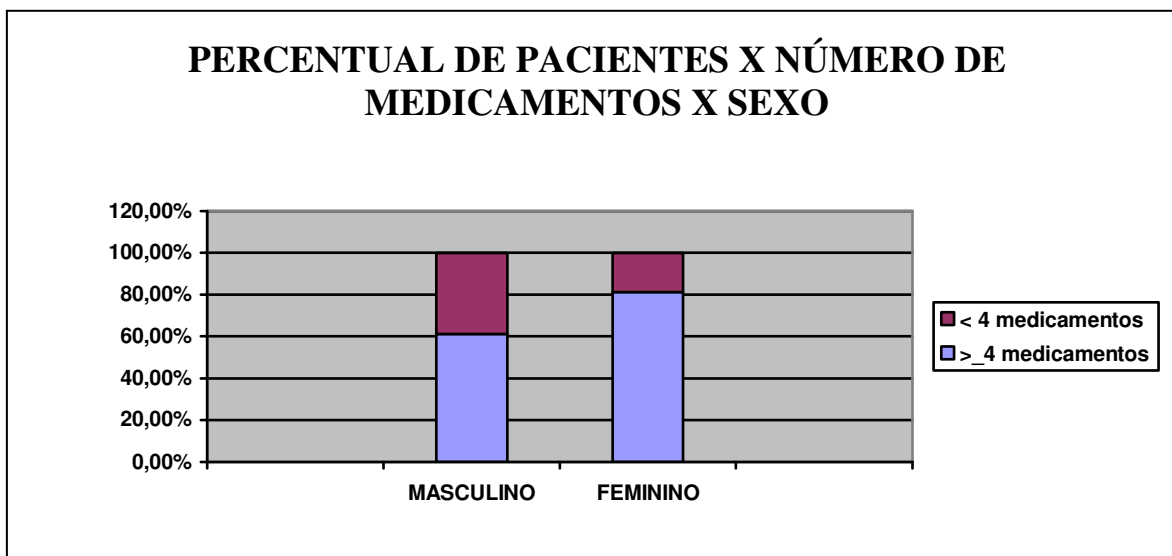


Figura 7 – Representação gráfica relacionando a porcentagem de pacientes, considerando os sexos feminino e masculino, em uso de menos ou mais do que 4 medicamentos.

As medicações encontradas, separadas em grupos por similaridade terapêutica, foram as seguintes:

- . **Medicamentos com ação cardiovascular:** nifedipina, amlodipina, verapamil, metoprolol, carvedilol, atenolol, propanolol, metildopa, captopril, losartan, amiodarona, nitrato, digoxina e diosmina;
- . **Diuréticos:** hidroclorotiazida, furosemida e espironolactona;
- . **Antiplaquetários:** ácido acetilsalicílico e clopidogrel;
- . **Medicamentos usados no tratamento do diabetes mellitus:** insulina, metformina e glibenclamida;

. **Medicamentos com ação analgésica e/ou anti-inflamatória:** dipirona, paracetamol, diclofenaco, nimesulida.

. **Medicamentos com ação no sistema nervoso central:** fluoxetina, diazepam, lorazepam, bromazepam, biperideno, citalopram, sertralina, neuleptil, amitriptilina, midazolam, haloperidol, carbamazepina, cinazirina.

. **Medicamentos com ação na próstata:** flutamida, goserelina e doxazosina.

. **Medicamentos com ação no trato gastrointestinal:** cimetidina, omeprazol, domperidona, metoclopramida, loperamida, óleo mineral, metamucil e óxido de magnésio;

. **Bisfosfonados:** alendronato e risendronato.

. **Medicamentos usados no tratamento de doenças da tireóide:** levotiroxina e tiamazol.

. **Estatinas:** atorvastatina e sinvastatina.

. **Vitaminas e minerais:** carbonato de cálcio, vitamina D, vitaminas do complexo B, vitamina B12, ácido fólico, sulfato ferroso, ômega 3 e polivitamínicos.

. **Outras medicações:** varfarina, timolol colírio, dexametasona colírio, hidroxizine, glicosamina, ginko biloba, alopurinol, citrato de potássio, leflunomida, hidroxicloroquina, beclometasona, aminofilina, Labrin (dicloridrato betaistina), ciclobenzaprina, entecavir, lamivudina, zidovudina, efavirenz, ribavirina, interferon peguilado e oxibutirina.

A Tabela 5 mostra detalhadamente esses medicamentos usados e o número de pacientes que fazem uso deles.

Tabela 5. Número de pacientes (de um total de 50 considerados) utilizando cada medicamento. Os tipos de medicamentos (segundo classificação adotada arbitrariamente) estão separados por cores distintas.

MEDICAMENTOS X NÚMERO DE PACIENTES							
MEDICAMENTO	N	MEDICAMENTO	N	MEDICAMENTO	N	MEDICAMENTO	N
Nifedipina	1	Carbonato de Cálcio	15	Fluoxetina	1	Varfarina	1
Amlodipina	5	Vitamina D	16	Diazepam	1	Timolol colírio	1
Verapamil	1	Complexo B	3	Lorazepam	1	Dexametasona colírio	1
Metoprolol	3	Vitamina B12	2	Bromazepam	1	Hidroxizine	1
Carvedilol	1	Ácido Fólico	2	Biperideno	1	Glicosamina	4
Atenolol	2	Sulfato Ferroso	2	Citalopram	1	Ginko Biloba	3
Propanolol	8	Polivitamínico	1	Sertralina	1	Alopurinol	1
Metildopa	1	Omega 3	1	Neuleptil	1	Citrato de potássio	1
Captopril	26	Cimetidina	2	Amitriptilina	1	Leflunomida	1
Losartan	3	Omeprazol	8	Midazolam	1	Hidroxicloroquina	1
Amiodarona	2	Domperidona	1	Haloperidol	1	Beclometasona	1
Nitrato	3	Metoclopramida	1	Carbamazepina	1	Aminofilina	1
Digoxina	1	Loperamida	1	Cinazirina	1	Labirin	1
Diosmina	1	Óleo mineral	2	Piracetam	1	Ciclobenzaprina	2
Hidroclorotiazida	17	Metamucil	1	Paracetamol	8	Entecavir	1
Furosemda	7	Óxido de magnésio	1	Diclofenaco	2	Lamivudina	2
Espironolactona	7	Risendronato	4	Nimesulida	1	Zidovudina	1
AAS	17	Alendronato	8	Dipirona	4	Efavirenz	1
Clopidogrel	1	Tiamazol	1	Insulina	4	Ribavirina	1
Flutamida	1	Levotiroxina	5	Metformina	7	Interferon peguilado	1
Goserelina	1	Sinvastatina	10	Glibenclamida	5	Oxibutinina	3
Doxazosina	3	Atorvastatina	1				

Analisando os resultados da tabela anterior em relação a sexo, obtivemos o seguinte:

Tabela 6. Percentual de pacientes (total de 50 considerados) utilizando cada tipo de medicamento.

TIPO DE MEDICAMENTO	MASCULINO	FEMININO	TOTAL
Ação Cardiovascular	77,77%	59,45%	72%
Diuréticos	44,44%	48,64%	52%
Antiplaquetários	16,66%	37,83%	34%
Analgésicos e Anti-inflamatórios	5,55%	29,72%	24%
Tratamento do Diabetes Mellitus	27,77%	21,62%	26%
Ação no SNC	5,55%	16,21%	14%
Ação na Próstata	27,77%	-	10%
Vitaminas e minerais	22,22%	48,64%	44%
Ação no TGI	5,55%	40,54%	32%
Bisfosfonados	0%	32,43%	24%
Tratamento de Doenças da Tireóide	5,55%	13,51%	12%
Estatinas	11,11%	24,32%	22%
Outros	33,33%	29,72%	34%

A figura abaixo através de cores mostra graficamente os resultados antes descritos.

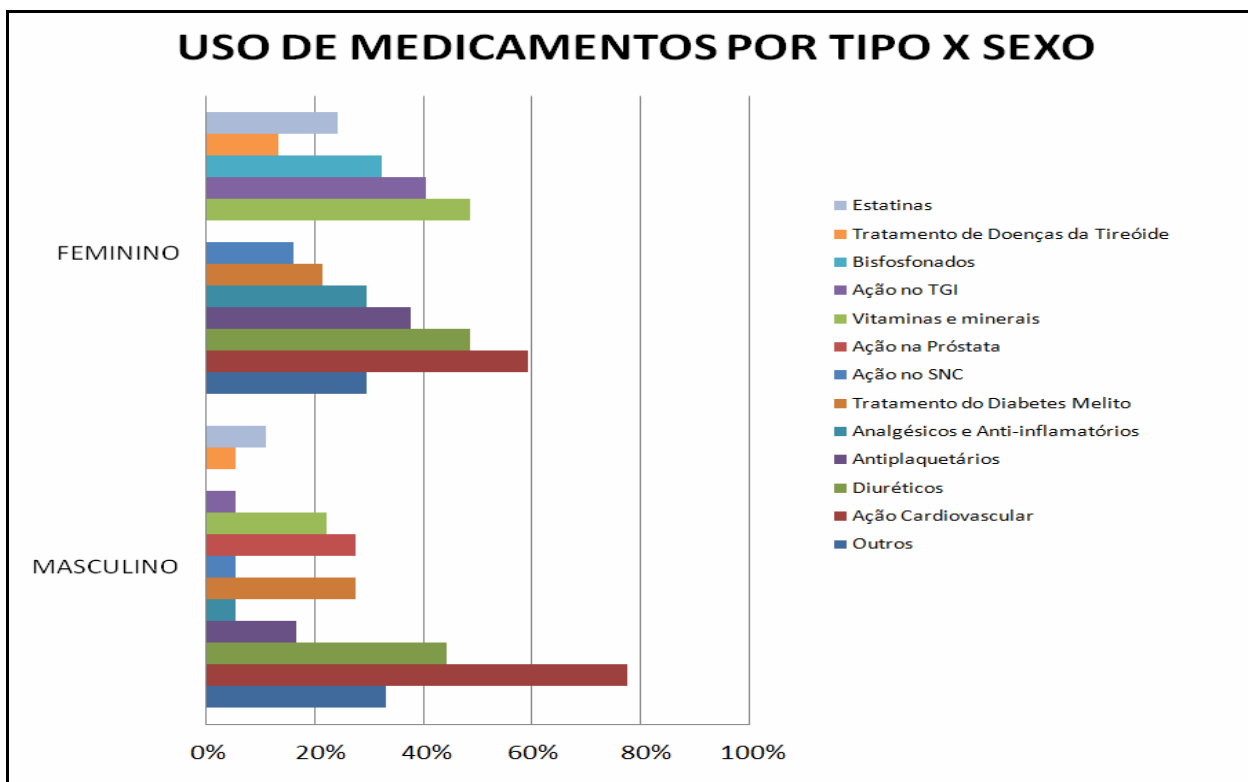


Figura 8 – Representação gráfica mostrando a porcentagem de pacientes (de um total de 50 considerados) em uso de cada tipo de medicamento (conforme categorizados acima) considerando os sexos masculino e feminino.

2.2. Número e tipo de enfermidades apresentadas pelos pacientes

Em 4 prontuários (de um total de 55) não constavam dados sobre número ou tipo de enfermidades apresentadas pelos pacientes e, dessa forma, para construção das Tabelas 7 e 8 (Apêndices 5 e 6) e gráficos abaixo, foram considerados somente dados referentes a 51 do total de 55 pacientes do estudo.

Analisando o número de enfermidades por paciente, obtivemos uma média de 5,66 doenças por paciente, uma mediana de 6 e desvio-padrão de 2,89.

Avaliando o número de enfermidades por paciente pela faixa etária, obtivemos: **60-69 anos:** média de 4,43 enfermidades; **70-79 anos:** média de 5,62 enfermidades; e **80 anos ou mais:** 7,23 enfermidades.

Comparando o número de enfermidades por paciente e número de critérios para Fragilidade, observamos que os pacientes com **nenhum critério** apresentaram uma média de 5,28 enfermidades, com **1 critério** tiveram uma média de 4,31 enfermidades; **2 critérios** a média foi de 6,67 enfermidades; **3 critérios** a média foi 6,54 e por fim aqueles com **4 critérios** apresentaram média de 7,0 enfermidades por paciente.

A figura a seguir mostra o número de enfermidades apresentadas pelos pacientes dividindo-os por sexo.

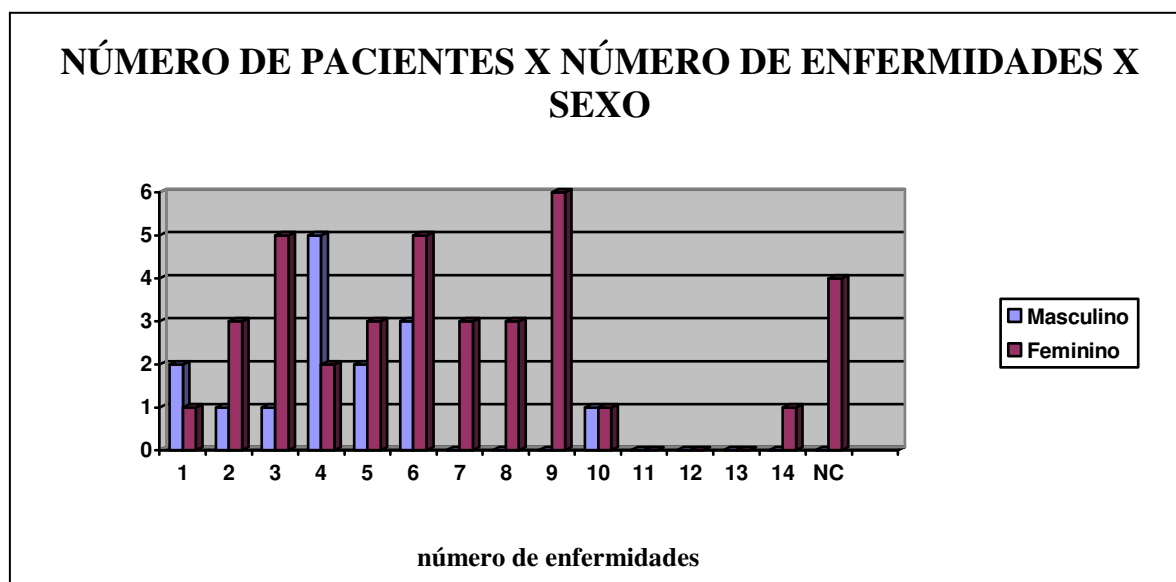
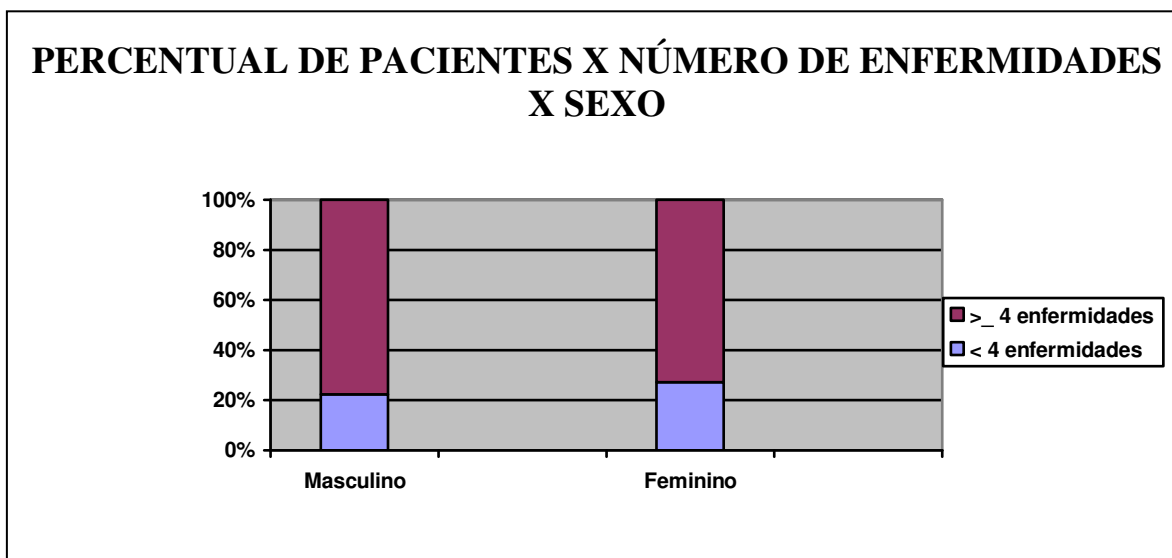


Figura 9 – Representação gráfica relacionando o número de pacientes (dentre os incluídos no estudo) e o número de enfermidades apresentadas. A última coluna representa os pacientes em cujos prontuários não constam dados sobre enfermidades (NC).

As quatro principais categorias de enfermidades classificadas pelo CID-10 (Apêndice 6), apresentadas pelos pacientes incluídos no estudo foram: doenças do aparelho circulatório (76,47% dos pacientes), doenças endócrinas (47,05%), doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo (45,09%) e doenças metabólicas (33,33%).

Com relação ao número de enfermidades, dividindo-se em pacientes que apresentam menos do que 4 enfermidades e pacientes que apresentam 4 ou mais enfermidades, não houve diferença significativa entre os sexos ; **<4 enfermidades**: 22,3% dos homens (4 pacientes) e 27,3% (10 pacientes) das mulheres; **≥4 enfermidades**: 77,7% (14 pacientes) dos homens e 72,7% das mulheres (27 pacientes).

Figura 10 – Representação gráfica relacionando a porcentagem de pacientes, considerando os sexos



feminino e masculino, apresentando menos ou mais do que 4 enfermidades.

2.3. Presença ou ausência de quadro clínico sugestivo de possível doença por CMVH

Os dados relativos aos pacientes do estudo mostrando sexo, número de critérios de Fragilidade, número de medicamentos em uso, número de enfermidades e as manifestações clínicas que poderiam ser sugestivas de possível doença por CMVH foram dispostos em uma tabela (Tabela 9) disponível nos apêndices deste trabalho (Apêndice 7) considerando os códigos dispostos no *item 7.3*.

Verificou-se presença de fatores clínicos sugestivos para possível citomegalovirose em 12 pacientes (21,8%) apenas. Destes, os sinais e sintomas relatados em prontuário foram: leucopenia (2 pacientes), doenças gastrointestinais (9 pacientes), alterações de enzimas hepáticas (3 pacientes), trombocitopenia (3 pacientes) e febre (1 paciente). Os demais sinais e sintomas não foram observados.

3. Real-Time PCR para CMVH

. Real-Time PCR para β -actina;

A amplificação por Real-Time PCR para a β -actina das 55 amostras foi totalmente concluída demonstrando a presença de DNA e ausência de inibidores da reação de amplificação em todas as amostras.

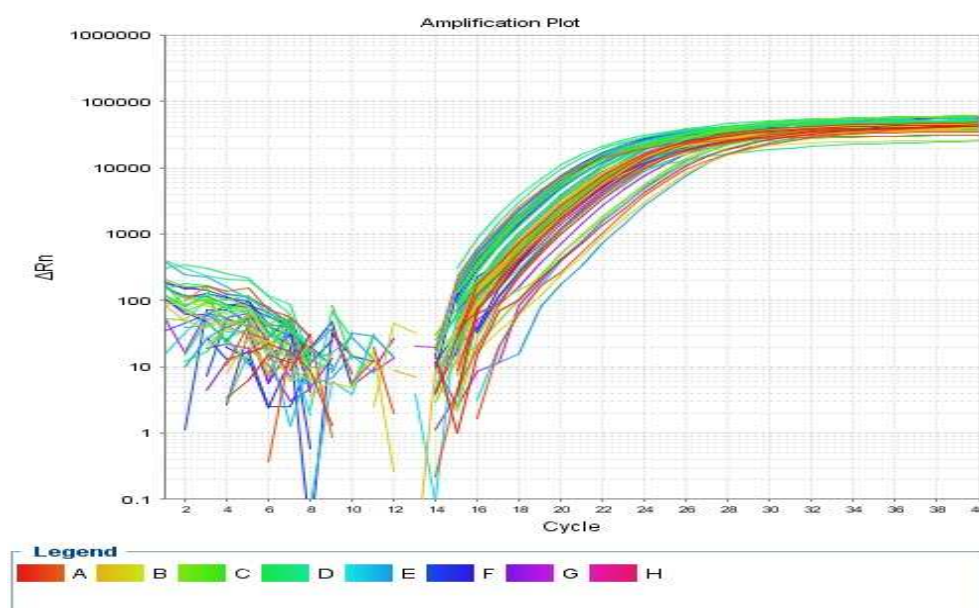


Figura 11 – Representação gráfica da amplificação por Real-Time PCR para a β -actina das 55 amostras gerada pelo software Rotor-Gene 6000 series versão 1.7 (Build 3) da Corbett Research.

. Real-Time PCR para CMVH

A reação de amplificação em tempo real das 55 amostras para detecção do CMVH foi

concluída. Dentre as 55 amostras analisadas, a amplificação foi negativa em todas as amostras, caracterizando a ausência de atividade do CMVH na população estudada.

A figura abaixo, gerada pelo software Rotor-Gene 6000 series versão 1.7 (Build 3) da Corbett Research, demonstra esses resultados.

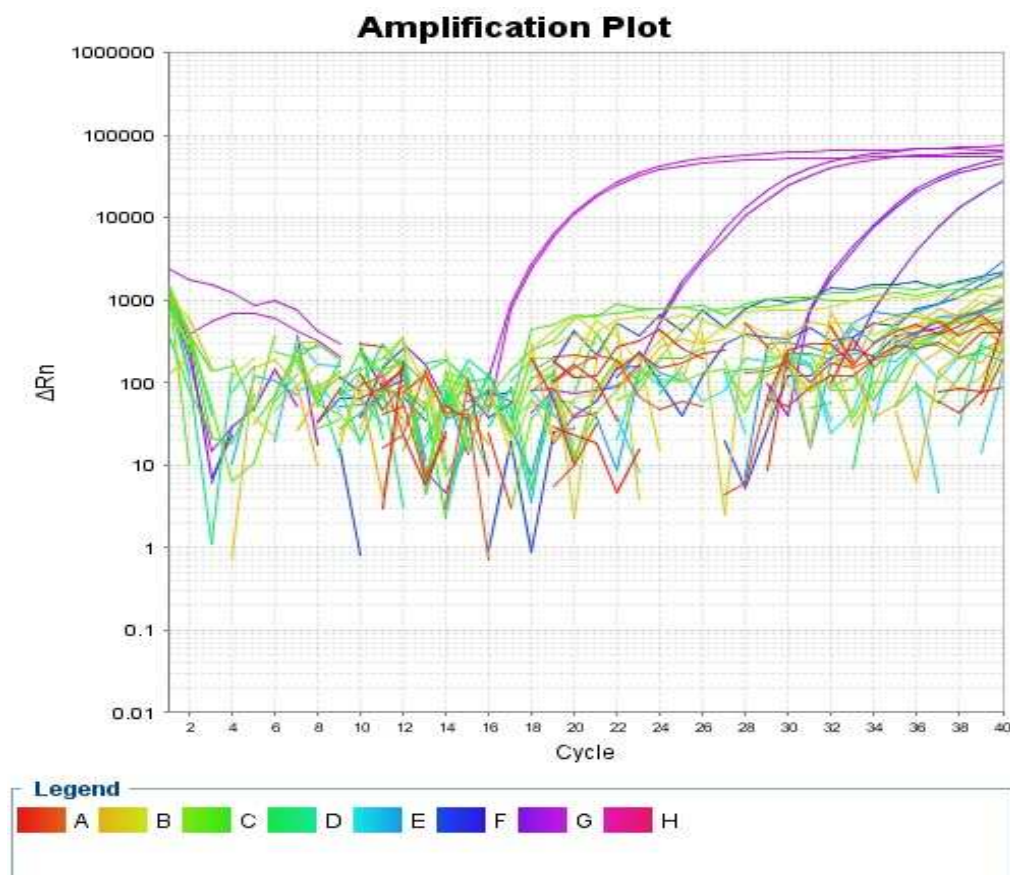


Figura 12 – Representação gráfica da amplificação por Real-Time PCR para CMVH das 55 amostras gerada pelo software Rotor-Gene 6000 series versão 1.7 (Build 3) da Corbett Research.

DISCUSSÃO

A Síndrome da Fragilidade e a Citomegalovirose, esta última tanto ativa como latente, apresentam grande importância no envelhecimento devido às suas alterações sistêmicas e suas consequências como descrito anteriormente, mas neste trabalho não pudemos verificar

a atividade do CMVH e a sua associação com a presença de Critérios de Fragilidade nos idosos estudados.

Neste estudo, ao avaliarmos os resultados encontrados, muitos aspectos foram concordantes com a literatura existente. Analisando o número de pacientes por sexo e número de critérios para Fragilidade, os resultados foram concordantes com o trabalho de Fried (2001) em três dos quatro itens adotados, apenas no item 3 (presença de 3 critérios para fragilidade), houve uma diferença (23% vs 6%) do trabalho descrito.

Também avaliando o número de critérios para fragilidade por paciente, observamos diminuição de velocidade de marcha, cansaço autorrelatado e perda ponderal com porcentagem semelhante aos estudos de Bandeen-Roche (2006) e Fried (2001), e apenas o item diminuição de força ao teste do dinamômetro mostrou maior porcentagem que os demais trabalhos (50,9% vs 21,8% e 20,8%, respectivamente).

Com relação às enfermidades, não houve diferença significativa entre os sexos no número de doenças, mas ao analisarmos as quatro principais categorias de enfermidades classificadas pelo CID-10, os resultados foram coerentes com trabalhos como o de Rebouças e Pereira (2006), verificando-se maior ocorrência das doenças do aparelho circulatório, seguido pelas doenças endócrinas, doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo e, por fim, doenças metabólicas nos idosos em geral.

Quanto ao número de medicamentos em uso pelos pacientes, assim como descrito por Chaimowicz (2006), constatou-se que, na população estudada, entre as mulheres havia uso de maior número de medicações, com 81,2% das mulheres contra 61,1% dos homens utilizando quatro ou mais fármacos, e a média de medicamentos por paciente (5,4) também é semelhante ao observado na literatura.

Com relação ao resultado do Real-Time PCR para CMVH no sangue, todas as amostras foram negativas quanto à presença de atividade viral, independentemente da presença ou não de critérios de Fragilidade, não sendo possível definir associações entre esses parâmetros.

O uso do Real-Time PCR para CMVH e a determinação de um ponto de corte (“cut-off”) fixo para determinação de infecção ativa por CMVH ainda é muito recente. Vários estudos têm sido desenvolvidos, comparando antigenemia para CMVH e Real-Time PCR em diferentes populações para determinação do “cut-off” para cada uma delas.

No estudo desenvolvido por Cariani *et al.* (2007), por exemplo, que analisou 156 pacientes imunossuprimidos (receptores de transplante renal, transplante de medula óssea e pacientes com Aids), comparando esses dois métodos, numa tentativa de determinar um “cut-off” ideal para o Real-Time PCR (através de análise de curva Roc gerada), quando considerada toda a população estudada chegou-se ao ponto de corte de 11.500 cópias/ml, ao passo que quando analisados separadamente os pacientes receptores de transplante renal e medula óssea, foram obtidos os pontos de corte de 24.000 cópias/ml e 9.960 cópias/ml, respectivamente. Dessa maneira, evidencia-se que, para cada população estudada, com suas características específicas, há um ponto de corte diferente para o teste do Real-Time PCR para CMVH. Mesmo assim, ele ainda é um método de maior acurácia que a antigenemia ou outros métodos, por fornecer uma análise quantitativa do DNA do CMVH. Nesse mesmo estudo, há a recomendação de que para cada centro e tipo de reação de Real-Time utilizada deve ser obtido um ponto de corte diferente.

Em outro estudo desenvolvido por Garrige *et al.* (2005), foi utilizada a mesma estratégia para obter o ponto de corte do Real-Time PCR analisando amostras também de pacientes transplantados, e chegou-se ao valor de 3,6 log₁₀ cópias/ml de plasma que determinaria infecção ativa por CMVH (desde que o DNA do CMVH estivesse presente no plasma).

Um problema para a comparação dos resultados dos diferentes estudos que tentam determinar esse “cut-off” é o fato de usarem diferentes unidades e analisarem diferentes “compartimentos” do sangue – plasma ou leucócitos.

Neste presente estudo, não houve como determinar um ponto de corte para positividade da atividade do CMVH, pois nenhuma amostra indicou a presença do material genético do vírus na amostra, não determinando o diagnóstico laboratorial por Real-Time PCR de infecção ativa por CMVH.

Analisando a associação direta entre CMVH e critérios da Fragilidade, o que temos na literatura é a associação entre infecção crônica ou latente e o CMVH, como no estudo de Schmaltz *et al* (2005), que revelou associação estatística entre infecção latente por CMVH (determinada, nesse estudo, pela positividade de IgG para CMVH pelo método de Elisa) e Síndrome da Fragilidade; foram incluídos 724 pacientes somente do sexo feminino e a prevalência de infecção latente nessa população foi de 86% (632). Em outro estudo mais recente, de Strandberg *et al.* (2009), dentre 400 pacientes com idade média de 80 anos, 90,9% tinham infecção latente por CMVH.

Até recentemente, autores como Kan *et al.* (2004) e Vescovine *et al.* (2004) fracassaram ao tentar determinar parâmetros de reativação viral em idosos da comunidade, não conseguindo verificar a presença de DNA de CMVH no plasma ou leucócitos periféricos dessa população; mas Stowe *et al.*, em 2007, conseguiram determinar altos índices de reativação do CMVH em idosos, através da detecção de DNA de CMVH na urina, determinando índices de reativação em 91% dos idosos estudados e criando novas perspectivas para avaliação da atividade do CMVH.

CONCLUSÃO

Dessa forma, concluímos que, mesmo havendo importante associação entre citomegalovirose latente e Síndrome da Fragilidade, secundária a todas alterações imunológicas descritas, neste estudo não foi possível verificar a presença de infecção ativa do CMVH e sua relação com os critérios de Fragilidade estudados, bem como o possível impacto clínico deste último nesta população de idosos, devido à negatividade laboratorial para todas as amostras avaliadas.

Portanto, achamos necessária a realização de novos estudos, com amostragem maior ou diferente metodologia para determinação de atividade do CMVH, e para elucidação da provável associação entre infecção ativa por CMVH e critérios de Fragilidade.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi realizado em conformidade com a Declaração de Helsinque (2000) e seguindo as diretrizes e normas contidas na Resolução CFM 196/96. As informações de interesse serão obtidas exclusivamente com a finalidade de pesquisa.

Foram incluídos apenas os pacientes que assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Parecer n.o 619/2007 CAAE: 0456.0.146.000-07, homologado em 25.09.2007 (apêndice 08).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abate M, Di Iorio A, Di Renzo D. Inflammation and Frailty in Older Women. *Eura Medic* 2007; 43: 407-15.

Abecassis M.M.; Humel,M. A model for reactivation of CMV from latency. *J Clin Virol* 2002, 25 : S123-S136.

Agha SA, Colman JC, Selwyn S, Mahmoud LA, Abal-Elaal AM. Combined use of sonication and monoclonal antibodies for detection of early and late cytomegalovirus antigens in centrifugation cultures. *J Virol Methods* 1988; 22: 41-50

Agha SA, Mahmoud LA, Archard LC *et al.* Early diagnosis of cytomegalovirus infections in renal transplant and dialysis patients by DNA. *J Medic Virol* 1989; 27:252-7.

Aiello AE, Haan MN, Blythe L, Moore K, Gonzalez JM, Jagust W. The Influence of Latent Viral Infection on Rate of Cognitive Decline over 4 years. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:1046-54.

Alford CA, Stagno S, Pass RF, Britt WJ. Congenital and Perinatal Cytomegalovirus infection. *New Engl J Med* 1990; 12(7): 745-53.

Almanzar G, Schwaiger S, Jenewein B *et al.* Long-term cytomegalovirus infection leads to significant changes in the composition of the CD8+ T-cell repertoire, which may be the basis for an imbalance in the cytokine production profile in the elderly persons. *J Virol* 2005; 79: 3675-83.

Arvin A. Aging, Immunity, and the Varicella–Zoster Virus. *New Engl J Med* 2005;352(22):2266-7.

Badeen-Roche,K; Waltson,J. *Et al.* Phenotype of Frailty:Characterization in the women's Healthy and Aging Studies. *J of Gerontol.*, Mar 2006;61A,3; Health Module, pag 262-66.

Bergman H, Wolfson C, Hogan D et al. Developing a working framework for understanding frailty. *Gerontol et Soc*, vol. 109, pag 15-29, 2004.

Bortz WM II. The physics of frailty. *J Am Geriatr Soc*. 1993; 41: 1004-8.

Britt WJ. Infecções associadas ao citomegalovírus humano. In: Goldman L, Ausiello D (Ed.). *Cecil: Trat de Med Int*. 22.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p.2328-31.V.2.

Buchner DM, Wagner EH. Preventing frail health. *Clin Geriatr Med*. 1992; 8: 1-17.

Buchner DM, Larson EV, Wagner EH, Koepsell TD, DeLateur BJ. Evidence for a non-linear relationship between leg strength and gait speed. *Age Ageing* 1996; 25: 386-91.

Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Ageing*. 1997; 26: 315-18.

Cariani E, Pollara CP, Valloncini B, *et al*. Relationship between pp65 antigenemia levels and real-time quantitative DNA PCR for Human Cytomegalovirus (HCMV) management in immunocompromised patients. *BMC Infect Diseases*. 2007; 7: 138.

Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y, *et al*. Frailty in Older Men: Prevalence, Progression, and Relationship with Mortality. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:1216–1223.

Chaimowicz F. Epidemiologia e o Envelhecimento no Brasil. *Trat de Geriat e Gerontol* 2006, 2.a ed. Ed.Guanabara Koogan, cap 11: 106-130.

Chandler JM, Hadley EC. Exercise to improve physiologic and functional performance in old age. *Clin Geriatr Med* 1996; 12: 761-82.

Cherian J. et al .Role of endocrine-immune dysregulation in osteoporosis,sarcopenia,frailty and fracture risk. *Mol Asp of Med*. 2005, 26:181- 201.

Clementi M. Quantitative Molecular Analysis of Virus Expression and Replication. J of Clin Microb, 38(6): 2030-2036, 2000.

Costa FF, Costa SCB. Reação em cadeia polimerase (PCR): princípios e aplicações clínicas. Rev Bras Reumatol 1992; 32: 142-6.

Costa SCB, Miranda SRP, Alves G, Rossi CL, Figueiredo LTM, Costa FF. Donated organs as a source of cytomegalovirus in renal transplant patients. Braz J Med and Bio Res 1994; 27: 2573-8.

Costa SCB. Cytomegalovirus infection (CMV): epidemiology, diagnosis and treatment. Rev Bras Clín Terap 1999; 25(1): 18-28.

Degirolanmi PC, Dakos J, Eichelberg K, Mills LS, De Lucca AM. Rapid detection of Cytomegalovirus in clinical specimens by immunofluorescent staining of shell vial cultures. Brief Scient Rep 1987;89:528-32

De Martinis M. Franceschi C.; Monti D.; Ginaldi L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. Exper and Molec Pathol 2006, 80: 219-227.

Drew WI. Diagnosis of cytomegalovirus infection. Rev Infect Dis 1988; 10 (suppl 3):468-76.

Erice , Chow S, Biron KK Stanat SC, Balfour HH, Jordan MC. Progressive disease due to ganciclovir resistance cytomegalovirus in immunocompromised patients. New Eng J Med 1989; 320: 289-93

Ettinger WH Jr, Burns R, Bessier SP et al. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. JAMA 1997; 277: 25-31.

Evans WJ. Exercise, nutrition and aging. Clin Geriatr Med 1995; 11: 725-34.

Evans WJ. What is sarcopenia? J Gerontol Biol Sci 1995; 50A (special issue): 5.

Ferguson F.G.; Wikby A.;Maxson P., et al. Immune Parameters in a longitudinal study of a very old population of Swedish people:a comparison between survivors and non survivors. J Gerontol , Ser A,Bio Sci Med. 1995, 50: 378-382.

Fiatarone MA, O'Neil EF, Ryan ND et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. N Engl J Med 1994; 330: 1769-75.

Flint SJ, Enquist LW, Krug, Skalka AM: Princ of Virol: Molecular Biol Pathog and Control. Washington, DOENÇA, ASM Press, 1999.

Fried LP, Walston J. Frailty and failure to thrive. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH Jr, Halter JB, Ouslander J, eds. Princ of Geriatr Med and Gerontol. 4.ed. New York: McGraw Hill; 1998: p.1387-402.

Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. J of Gerontol 2001; 56A(3): M146-56.

Fried LP. Epidemiologia do envelhecimento: Implicações do envelhecimento da sociedade.. In: Goldman L, Ausiello D (Ed.). Cecil: Trat de Medic Int. 22.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.p.114-17.V.1.

Garrigue I, Boucher S, Couzi L, *et al.* Whole blood real-time quantitative PCR for cytomegalovirus infection follow-up in transplant recipients. J of Clin Virol 2006; 36:72-5.

Gilbert GL, Hayes K, Hudson IL, James J. The neonatal cytomegalovirus infection study group. Lancet 1 1989; 1228-31.

Gill TM, Baker DI, Gottschalk M et al. A Program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. N Engl J Med 2002; 347:1068-74.

Glaser R, Kielcolt-Glaser JK. Chronic stress modulates the virus s-specific immune response to latent herpes simplex virus type 1. *Ann Behav Med* 1997; 19: 78-82.

Goade DE, Nofchissey RA, Kusewitt DF, et al. Ultraviolet light induces reactivation in a murine model of cutaneous herpes simplex virus-1 infection. *Photochem Photobiol* 2001; 74: 108-14.

Guyton, A.C. *Fisiol Humana e Mecanismo das Doenças. Resistência do organismo: Infec Imun e Alerg.* 11.a edição. Ed Guanabara Koogan 2006; Cap.34, 439-449.

Hamerman D. Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med* 1999; 130: 945-50.

Hirsch M.S. Cytomegalovirus and human Herpesvirus Types 6,7 and 8. *Infec Diseas Treat.* 2005, 166: 1049 -1053.

Ho M. Epidemiology of Cytomegalovirus Infections. *Rev Infect Dis* 1990; 12(7): 701-10.

Iersel M. B.; Rikkert M. G.M. Frailty criteria give heterogeneos results when applied in clinical pratice. *J.Am. Ger. Soc.* 2006 (n.o 4 - april) vol 54: 728-29.

Khan N, Shariff N, Cobbold M et al. Cytomegalovirus seropositivity drives the CD8+ T cell repertoire toward greater clonality in healthy elderly individuals. *J Immunol* 2002;169:1984-92.

Khan N, Shariff N, Cobbold M et al. Herpesvirus-specific CD8 T cellimmunity in old age: cytomegalovirus impairs the response to a coresident EBV infection. *J Immunol* 2004;173:7481-89.

Kop WJ, Appels APWM Mendes de Leon, CF, de Swart HB, Bär FW. Vital exhaustion predicts new cardiac events after successful coronary angioplasty. *Psychoso Med* 1994; 56: 281-7.

Kop WJ, Appels APWM, Mendes de Leon, CF, Bär FW. The relationship between severity of coronary artery disease and vital exhaustion. *J Psychosom Res* 1996; 40: 397-405.

Ljungman P. Prevention and treatment of viral infections in stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2002; 118:44-57.

Looney RJ, Falsey A, Campbell D et al. Role of cytomegalovirus in the T cell changes seen in elderly individuals. *Clin Immunol* 1999; 90: 213-9.

Martín-Dávila P, Fortún J, Gutiérrez C, *et al.* Analysis of a quantitative PCR assay for CMV infection in liver transplant recipients: an intent to find the optimal cut-off value. *J of Clin Virol* 2004; 33: 138-44

Mehnert DU, Candeias JAN. Herpesvírus. In: Trabulsi LR, Alterthum F (Ed.). *Microbiologia*. 4.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p.599-606.

Mekki AE, Nakib A, Bibi R. Factors affecting the detection of cytomegalovirus in urine by sandwich enzyme immunoassays. *J Virol Meth.* 1987;15:75-83

Minaker KL. Sequelas clínicas comuns no envelhecimento. In: Goldman L, Ausiello D (Ed.). *Cecil: Trat de Med Int*. 22.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.p.120-27.V.1.

Morley JE. Anorexia of aging: physiologic and pathologic. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 760-73.

Morley JE, Silver AJ. Anorexia in the elderly. *Neurobiol Aging* 1998; 9: 9-16.

Morley JE, Perry III M., Miller D. K. Something about Frailty. *J Geront.*, Nov 2002, 57A,11: M698-M701

Morley J.E.; Kim J.M.; Haren M. T. Frailty and Hormones. *Rev in Endoc and Metabol Dis* 2005,6:101-108

Najjioullag F, Thouvenot D e Lina B. Development of Real-Time PCR Procedure Including an Internal Control for the Measurement of HCMV viral Load. J of Virol Met. 2001; 92(1):55-64.

Nelson ME, Fiatarone MA, Morganti CM, Trice I, Greenberg RA, Evans WJ. Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. JAMA 1994; 24:1909-14.

Nelson J.A.; Soderberg-Naucle C. Human Cytomegalovirus Latency and Reactivation – A delicate Balance between the virus and its Host's Immune System. Intervirology 1999, 42:314-321

Neri A.L; Teixeira I.N.D. A Fragilidade no Envelhecimento: Fenômeno Multidimensional, Multideterminado e Evolutivo. Trat de Geriatr e Gerontol 2006, 2.a ed. Ed.Guanabara Koogan, cap 115: 1102-1109

Nitsche A, Steuer N, Schmidt CA, Landt O, Siegert W. Different Real-Time PCR Formats Compared for the Quantitative Detection of Human Cytomegalovirus DNA. Clin Chem, 45: 1932-1937, 1999.

Nitsche A, Steuer N, Schmidt CA et al. Detection of Human Cytomegalovirus DNA by Real-Time Quantitative PCR. J of Clin Microbiol, 38(7): 2734-2737, 2000.

Olive DM, Simsek M, Al-mufti S. Polymerase chain reaction assay for detection of human cytomegalovirus. J Clin Microbiol 1989; 27:1238-42.

Orme J, Reis J, Herz E. Factorial and discriminate validity of the Center for Epidemiological Studies depression (CES-D) scale. J Clin Psychol 1986; 42:28-33.

Ottensbacher KJ, Ostir GV, Peek MK et al. Frailty in older mexican americans. J Am Geriatr Soc 2005; 53: 1524-31.

Ouyang Q, Wagner WM, Zheng W et al. Dysfunctional CMV-specific CD8+ T cells accumulate in the elderly. *Exp Gerontol* 2004; 39:607-13.

Pannuti CS, Vilas Boas LS, Neto VA, Angelo MJO, Sabbaga E. Detecção de anticorpos IgM as infecções primárias e secundárias pelo citomegalovírus em pacientes submetidos a transplante renal. *Rev Inst Med Trop SP* 1987; 29: 317-22.

Paw MJMC, Dekker JM, Feskens EJM, Schouten EG, Kromhout D. How to select a frail elderly population? A comparison of three working definitions. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 1015-21.

Pawelec G, Akbar A, Caruso C et al. Is immunosenescence infectious? *Trends Immunol* 2004; 25:406-10.

Peres, RMB. Detecção e Monitorização da Infecção Ativa pelo citomegalovírus pela técnica de antigenemia Nested-PCR em pacientes submetidos a transplante alogênico de células tronco hematopoiética. Dissertação de Mestrado. UNICAMP 2009.

Phillips A.C ; Carrol D., et al. Cytomegalovirus is associated with depression and anxiety in older adults. *Brain Behav and Immun*, June 2007, 6: 322-26

Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Measur* 1977; 1:385-401.

Rebouças M., Pereira M.G. Camarano A.A. Indicadores de Saúde para Idosos. *Trat de Geriatr e Gerontol* 2006, 2.a ed. Ed. Guanabara Koogan, cap 12: 131-139.

Roberts SB. Effects of aging on energy requirements and the control of food intake in men. *J Gerontol Biol Sci* 1995; 50A (special issue): 101-6.

Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hebert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 1999; 353: 205-6.

Rubin RH. Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1990a; 12: 754-766.

Rubin RH. Introduction to the symposium. *Rev Infect Dis* 1990b; 12: 691-2.

Saiki RK, Schark S, Faloona F, et al. Enzymatic amplification of globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science*.1985; 230: 547-557.

Sainz B, Loutsch JM, Marquart ME, et al. Stress-associated immunomodulation and herpes simplex virus infections. *Med Hypoth* 2001; 56: 348-56.

Santos V.A. et al. Citomegalovirus:Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento. *NewsLab* 2008, ed 86:88-104

Schacrer BW. Rapid neutralization assay for the detection of antibodies to human cytomegalovirus using monoclonal antibody to any HCMV early nuclear protein. *J Virol Methods* 1988;22: 31-40

Schmaltz HN, Fried LP, Xue QL et al. Chronic cytomegalovirus infection and inflammation are associated with prevalent frailty in community-dwelling older women. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 747-54.

Semba, R. D.; Fried L.P., et al. T cell subsets and mortality in older community-dwelling women. *Exp Geront*. 2005, 40: 81-87

Silveira DX, Jorge MR. Propriedades psicometricas da escala de rastreamento populacional para depressao CES-D em populacoes clinica e nao-clinica de adolescentes e adultos jovens. *Rev Psiquiatr Clín* 1998; 25(5):251-61.

Silverthorn, DH. *Fisiologia Humana:uma abordagem integrada*; 2003 Ed. Monole. 685-715

Stagno S, Reynolds D, Pass RF, Alford CA. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. *New Engl J Med* 1980; 320: 1073-6.

Speechley M, Tinetti M. Falls and injuries in frail and vigorous community elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 46-52.

Stinski MF. Cytomegalovirus and its replication. *In: Fields BN, Knipe DN (Ed.). Virol.* 2.ed. Raven Press: New York, 1990; p.1959-80.

Stowe RP., Kozlova EV., Yetman DL. et al. Chronic herpesvirus reactivation occurs in aging. *Experim Gerontol* 2007; 42: 563-70.

Strandberg TE, Pitkala KH, Tilvis RS. Cytomegalovirus antibody level and mortality among community-dwelling older adults with stable cardiovascular disease. *JAMA* 2009; 301(4): 380-2.

Suassuna JHR, Machado RD. Diagnóstico das infecções por citomegalovírus em pacientes com deficiência imunológica. *Rev Assoc Med Brasil* 1992; 39: 33-47.

Sweny P. Infection in solid organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 1993; 6: 412-6.

Tegmeier GG. Posttransfusion cytomegalovirus infections. *Arch Pat and Lab Med* 1989; 113:236-45.

Trzonkowski P, Mysliwska J, Szmit E et al. Association between cytomegalovirus infection, enhanced proinflammatory response and low level of antihemagglutinins during the anti-influenza vaccination an impact of immunosenescence. *Vaccine* 2003; 21: 3826-36.

Tseng BS, Marsh DR, Hamilton MT, Booth FW. Strength and aerobic training attenuate muscle wasting and improve resistance to the development of disability with aging. *J Gerontol Biol Sci* 1995; 50A (special issue): 113-9.

Vescovini R, Telera A., Fagnoni FF. Et al. Different contribution of EBV and CMV infections in very long-term carriers to age-related alterations of CD8 + T cells. *Exp.Gerontol* 2004; 39: 1233-43.

Waldo FB, Britt WJ, Iomana M, Julian BA. Non specific mesangial staining with antibodies against cytomegalovirus in immunoglobulin. A nephropathy. Lancet 1989; 1:129-31.

Wikby A, Fergunson F, Forsey R et al. An immune risk phenotype, cognitive impairment, and survival in very late life: Impact of allostatic load in Swedish octogenarian and nonagenarian humans. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005;60A:M556-65.

Winograd CH. Targeting strategies: an overview of criteria and outcomes. J Am Geriatr Soc 1991; 39S: 25S-35S.

Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochraine BB, Brunner RL, Masaki K, Murray A, Newman AB. Frailty: Emergency and Consequences in Women aged 65 and Older in the Women's Health Initiative Observational Study. J Am Geriatr Soc 2005; 53(8): 1321-30.

ANEXOS

ANEXO 1 - ESCALA CES-D

Instruções:

Segue abaixo uma lista de tipos de sentimentos e comportamentos. Solicitamos que você assinale a frequência com que tenha se sentido dessa maneira *DURANTE A ÚLTIMA SEMANA*.

DURANTE A ÚLTIMA SEMANA :	Raramente (menos que 1 dia)	Durante pouco tempo (1 ou 2 dias)	Durante um tempo moderado (de 3 a 4 dias)	Durante a maior parte do tempo (de 5 a 7 dias)
01. Senti-me incomodado com coisas que habitualmente não me incomodam				
02. Não tive vontade de comer, tive pouco apetite				
03. Senti não conseguir melhorar meu estado de ânimo mesmo com a ajuda de familiares e amigos				
04. Senti-me, comparando-me às outras pessoas, tendo tanto valor quanto a maioria delas				
05. Senti dificuldade em me concentrar no que estava fazendo				
06. Senti-me deprimido				
07. Senti que tive de fazer esforço para dar conta das minhas tarefas habituais				
08. Senti-me otimista com relação ao futuro				
09. Considerei que a minha vida tinha sido um fracasso				
10. Senti-me amedrontado				
11. Meu sono não foi repousante				
12. Estive feliz				
13. Falei menos que o habitual				

14. Senti-me sozinho				
15. As pessoas não foram amistosas comigo				
16. Aproveitei minha vida				
17. Tive crises de choro				
18. Senti-me triste				
19. Senti que as pessoas não gostavam de mim				
20. Não consegui levar adiante minhas coisas				

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____
_____, RG: _____, aceito colaborar com o estudo
“INFECÇÃO ATIVA POR HCMV EM IDOSOS COM SÍNDROME DE
FRAGILIDADE” que será realizado na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas (Unicamp), para pesquisa da infecção ativa pelo Citomegalovírus
Humano através das técnicas de Nested-PCR e Sorologia pelo método de ELISA. Para isso,
sei que colherão 2 amostras de meu sangue, com intervalo de pouco menos de 1 mês entre
as coletas. Esse material será apenas utilizado para esse estudo, sendo posteriormente
descartado. Estou ciente de que poderei desistir da participação deste estudo a qualquer
hora, e que isto nada irá prejudicar o tratamento, e que minha colaboração poderá auxiliar
no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas em pacientes geriátricos, e que não
receberei ressarcimento financeiro. Estou ciente que todos os dados clínicos colhidos e
resultados de exames laboratoriais serão sigilosos, e que meu nome não será citado em
qualquer publicação. Para qualquer dúvida, estou autorizado a procurar o Comitê de Ética
em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.
Campinas, _____ de _____ de _____

Assinatura do paciente

Profª Dra. Sandra C. B. Costa
Orientadora

Fone: (19) 35217878
Email: costa@fcm.unicamp.br

Profª Dra. Maria Elena Guariento
Co-orientadora

Fone: (19) 35218764
Email: meguar@fcm.unicamp.br

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp

Fone: (19) 35218936
Email: cep@fcm.unicamp.br

APÊNDICE 2 - Roteiro entrevista fragilidade

CMV X Fragilidade Roteiro de avaliação dos pacientes

Nome:

HC:

End:

Bairro:

Tel: ()

Sexo:

n.o

Cidade:

Cel: ()

1) Dados Clínicos:

Peso:

Alt:

IMC:
(P/A²)

2) Critérios de Fragilidade

A) Perda Ponderal não intencional de 4,5 kg ou mais em 12 meses () SIM
() NÃO

B) Fraqueza (melhor resultado de 3 medições na força dominante)

Valor: Kg

Homens pontos de corte para fragilidade em IMC x kg/ força

. < ou = 24 kg/m ²	ate 29Kg	. 24,1 a 26 kg/m ²	ate 30 kg
. 26,1 a 28 Kg/m ²	ate 30 Kg	. > 28 kg/m ²	ate 32 kg

Mulheres pontos de corte para FRAGILIDADE em IMC x kg/ força

. < ou = 23 kg/m ²	ate 17 kg	. 23,1 a 26 kg/m ²	ate 17,3 kg
. 26,1 a 29 kg/m ²	ate 18 kg	. > 29 kg/m ²	ate 21 kg

C) Exaustão ou Cansaço auto relatado (Perguntar em relação há semana anterior)

. **Sentiu que teve que fazer esforço para dar conta das suas tarefas diárias?**

(Questão 7 CES-D)

() raramente ou nunca (01 dia) - **Zero pts**

() durante pouco ou algum tempo(02 dias)- **01pto**

() ocasionalmente ou durante tempo moderado (03-04 dias) – **2 pts**

() durante a maior parte do tempo ou todo tempo (maior parte tempo)– **3 pts**

. Sentiu que não consegue levar adiante as suas coisas? (Questão 20 CES-D)

- () raramente ou nunca (01 dia) - **Zero pts**
- () durante pouco ou algum tempo (02 dias)- **01pto**
- () ocasionalmente ou durante tempo moderado (03 ou 04 dias) – **2 pts**
- () durante a maior parte do tempo ou todo tempo (maioria do tempo)– **3 pts**

D) Velocidade de Marcha

Valor: **seg/4,5 mts**

Homens (altura em cm x tempo em segundos) pontos de corte para fragilidade

- < ou = 173 cm = ou + 7 segs
- > 173 cm = ou + 06 segs

Mulheres (altura em cm x tempo em segundos) pontos de corte para fragilidade

- < ou = 159 cm = ou + 7segs
- > 159 cm = ou + 6segs

3) Exame Laboratorial

Data coleta CMV -

APÊNDICE 3 – Tabela 3 mostrando sexo, idade, número de critérios de fragilidade, presença ou ausência de cada um desses critérios para cada paciente do estudo.

	INICIAIS	SEXO	IDADE	Nº CRÍT.	PERDA PONDERAL	FRAQUEZA	CANSAÇO	MARCA LENTIFICADA
1	BMJ	F	77	3	X		X	X
2	MAS	F	81	3		X	X	X
3	MLL	F	83	3		X	X	X
4	ORG	F	73	2	X			X
5	BM M	F	87	2		X	X	X
6	FMS	F	78	3		X	X	X
7	EPA	F	73	4	X	X	X	X
8	MS	M	73	0				
9	MPS	F	82	3		X	X	X
10	SPS	M	69	0				
11	ICM A	F	91	2			X	X
12	JVS	M	80	3	X	X	X	
13	EOS	F	71	1		X		
14	BRD	F	78	0				
15	PD	M	87	1		X		
16	ZSP	F	72	2		X	X	
17	RSA S	F	76	3		X	X	X
18	VA	M	79	0				
19	MHF R	F	77	2		X		X
20	AUR	M	82	1		X		
21	HDS	F	70	2		X		X
22	ACA	F	95	4	X	X	X	X
23	JSV	F	74	1				X
24	AFA	F	65	1		X		
25	LMC	M	71	0				
26	JNS	M	76	1			X	
27	MBD	F	70	1		X		
28	AG	M	75	0				
29	RFR S	F	69	1		X		

30	NFB	F	74	0				
31	JAS	M	73	1		X		
32	EPN	F	72	3		X	X	X
33	FLQ C	F	63	0				
34	HKS	F	60	3		X	X	X
35	JPC	M	80	3	X	X	X	
36	MAS	F	76	2	X		X	
37	VLL	F	60	0				
38	DB	M	61	1	X			
39	LM	F	60	1	X			
40	CC	M	71	1			X	
41	JCM	F	61	3		X	X	X
42	STC	M	67	1		X		
43	CMR	F	61	0				
44	MJF	F	62	1		X		
45	BCM	F	77	2		X	X	
46	FCS	M	85	1	X			
47	ADM	F	81	0				
48	JSF	M	63	0				
49	NB	F	71	3		X	X	X
50	GMC	F	66	0				
51	LML	M	60	2			X	X
52	RMD	F	80	0				
53	JSC	F	69	3		X	X	X
54	FOB	F	73	0				
55	MG	M	69	0				

APÊNDICE 4 – Tabela 4 mostrando sexo, idade, número de medicamentos em uso, medicamentos em uso, número de enfermidades e cada enfermidade de cada paciente incluído no estudo. “NC” significa que a informação não consta no prontuário do paciente.

MEDICAMENTOS E COMORBIDADES DOS PACIENTES INCLUÍDOS							
	INICIAIS	SEXO	IDADE	Nº MED	MEDICAMENTOS	Nº ENF	COMORBIDADES
1	BMJ	F	77	9	Alendronato Hidroxicloroquina Ciclobenzaprina Glicosamina Levotiroxina Captopril Furosemida AAS Cimetidina	9	Hipotireoidismo Osteoartrose Osteoporose HAS Dislipidemia ICC Insuficiência tricúspide Insuficiência mitral Transtorno de Ansiedade
2	MAS	F	81	8	Captopril Propranolol Hidroclorotiazida AAS Glibenclamida Metformina Alendronato Sinvastatina	8	HAS DM tipo 2 Osteoporose Dislipidemia Lombalgia AVCi prévio Catarata Constipação
3	MLL	F	83	12	AAS Sinvastatina Atenolol Losartan Hidroclorotiazida Dexametasona colírio Hidroxizine Óleo mineral Paracetamol Dipirona Carbonato de Cálcio Vitamina D	7	HAS Dislipidemia Glaucoma bilateral Déficit auditivo Déficit visual Insuficiência Mitral Líquen simples crônico
4	ORG	F	73	8	Captopril Omeprazol AAS Alendronato Carbonato de Cálcio Vitamina D Sinvastatina Paracetamol	7	HAS Dislipidemia Doença de Chagas AVCi prévio DRGE Osteoporose Hipotireoidismo
5	BMM	F	87	6	Lorazepam Captopril Metamucil Vitamina B12 Bromazepam Polivitamínico	9	Depressão Transtorno de Ansiedade Deficiência de Vitamina B12 Glossite Crônica HAS

							Dislipidemia Doença de Chagas Constipação intestinal Osteoporose
6	FMS	F	78	8	Hidroclorotiazida Captopril Metformina Insulina NPH AAS Carbonato de Cálcio Vitamina D Alendronato Sinvastatina	5	HAS DM tipo 2 Osteoporose Glaucoma em olho E Anemia
7	EPA	F	73	4	Diazepam Cloridrato de biperideno Fluoxetina Hidroclorotiazida	4	HAS Depressão grave Doença de Parkinson Dispepsia
8	MS	M		5	Propranolol Anlodipina AAS Sinvastatina Sulfato ferroso	7	HAS DM tipo 2 Fibrilação Atrial Crônica AVC prévio Perda de Peso Anormal Doença de Chagas Aterosclerose
9	MPS	F	82	9	Captopril Espironolactona Metoprolol Furosemida Nitrato AAS Alendronato Carbonato de cálcio Vitamina D	6	ICC HAS Cardiopatia Isquêmica Aterosclerose Insuficiência Renal Crônica Dislipidemia
10	SPS	M	69	5	Captopril Furosemida Espironolactona Amiodarona Nitrato	7	Doença de Chagas ICC Fibrilação Atrial Crônica HAS Aterosclerose Cardiopatia Isquêmica Catarata
11	ICMA	F	91	4	Captopril Hidroclorotiazida Anlodipina Sertralina	8	DPOC Diarréia Crônica AVCi prévio ICC Incontinência Urinária Incontinência Fecal Tolerância à glicose alterada Pé torto
12	JVS	M	80	5	Furosemida Doxazosina Captopril Diosmim Espironolactona	9	HAS Insuficiência Renal Crônica Doença de Chagas Hiperuricemia

							Hiperplasia Benigna Próstata Catarata Ex-tabagista Osteoartrose Insônia
13	EOS	F	71	7	Furosemina AAS Espironolactona Carvedilol Losartan Metformina Alopurinol	6	HAS DM tipo 2 Cardiopatia Isquêmica ICC Obesidade Hiperuricemia
14	BRD	F	78	6	Hidroclorotiazida Captopril AAS Metoprolol Sinvastatina Metformina	9	Catarata HAS DM tipo 2 Insuficiência Renal Crônica Cistos Renais simples Insuficiência Mitral Dislipidemia Ex-tabagista Osteoartrose
15	PD	M	87	2	Captopril Doxazosina	12	Doença de Chagas Hiperplasia Benigna Próstata HAS Osteoartrose Cifose Escoliose AVCi prévio Ex-tabagista Catarata Insuficiência Mitral Insuficiência Aórtica Anemia
16	ZSP	F	72	6	Beclometasona Omeprazol Alendronato Carbonato de Cálcio Vitamina D Paracetamol	9	Glaucoma Asma Hérnia hiatal DRGE Osteoporose Depressão Urgência urinária Incontinência Urinária Escoliose
17	RSAS	F	76	5	Aminofilina Ginko biloba Omeprazol AAS Paracetamol	14	Doença de Chagas Insuficiência Venosa Periférica Obesidade Osteoartrose Dislipidemia Urgência urinária Incontinência Urinária DRGE Gatrite

							Catarata Apnéia do sono Anemia Colelitíase Asma
18	VA	M	79	3	Propanolol Ginko Biloba Glibenclamida	7	DM tipo 2 Hiperplasia Benigna Prostata Tremor essencial Hipotireoidismo Miastenia Ocular Radiculopatia L5-S1 Ex-tabagista
19	MHFR	F	77	14	AAS Captopril Amlodipina Hidroclorotiazida Metildopa Atorvastatina Metoprolol Oxibutinina Glicosamina Ginko biloba Oleo mineral Nitrato Metformina Dipirona	9	HAS DM tipo 2 Dislipidemia Cardiopatia Isquêmica Osteoporose Osteoartrose Doença de Chagas Catarata Síndrome da Bexiga Hiperativa
20	AUR	M	82	5	Carbonato de Cálcio Vitamina D Captopril Labirin Dipirona	4	Osteoporose HAS Labirintopatia Perda de peso anormal
21	HDS	F	70	9	Varfarina Hidroclorotiazida Captopril Anlodipina Carbonato de Cálcio Vitamina D Paracetamol Sinvastatina Glicosamina	8	HAS ICC Fibrilação Atrial Intermitente Dislipidemia Obesidade Osteoartrose Osteoporose Glaucoma
22	ACA	F	95	11	Carbonato de calcio Vitamina D Complexo B Omeprazol Domperidona Captopril Hidroclorotiazida Espironolactona AAS Levotiroxina Citalopram	10	ICC Cardiopatia Isquêmica Insuficiência Renal Cronica Depressão Neoplasia maligna da pele Hipotireoidismo Osteoporose Labirintopatia Anemia Perda de Peso Anormal
23	JSV	F	74	5	Risendronato Carbonato de Cálcio Vitamina D	6	DRGE Osteoartrose Osteoporose

					Hidroclorotiazida Nimesulida		Síndrome Túnel do Carpo Gastrite HAS
24	AFA	F	65	3	Risendronato Carbonato de Cálcio Vitamina D	3	Escoliose Dislipidemia Osteoporose
25	LMC	M	71	5	Hidroclorotiazida AAS Captopril Carbonato de Cálcio Vitamina D	4	Doença de Chagas ICC Osteoporose Hérnia Abdominal
26	JNS	M	76	5	Metformina Levotiroxina Furosemida Vitamina B12 Captopril	6	Hipotireoidismo HAS DPOC Hiperplasia Benigna Prostata Pancreatite Crônica Alcoólica Doença Diverticular do Cólon
27	MBD	F	70	2	Cinazirina Piracetam	1	Bócio Multinodular Atóxico
28	AG	M	75	4	Propranolol Nifedipina Captopril Insulina	6	Adenocarcinoma de Cólon HAS DM tipo 2 Insuficiência Renal Crônica Ex-tabagista Ex-etilista
29	RFRS	F	69	NC	NÃO CONSTA	NC	NÃO CONSTA
30	NFB	F	74	3	Levotiroxina Captopril Hidroclorotiazida	2	Neoplasia Maligna da Glândula Tireóide HAS
31	JAS	M	73	2	Timolol Insulina	3	DM tipo 2 Catarata Glaucoma
32	EPN	F	72	4	Propranolol AAS Hidroclorotiazida Anlodipina	2	HAS ICC
33	FLQC	F	63	4	Citrato de potássio Óxido de magnésio Propranolol Vitamina D	4	Hiperparatireoidismo Hipotireoidismo Infecção do Trato Urinário HAS
34	HKS	F	60	3	Amitríptilina Paracetamol Ciclobenzaprina	7	Osteoartrose Osteoporose Tabagista Luxação congênita do quadril Insuficiência Venosa Periférica Escoliose Fibromialgia
35	JPC	M	80	9	Oxibutinina Neuleptil	4	Neoplasia Maligna da Próstata

					Dormonid Haloperidol Carbamazepina Espironolactona Captopril Digoxina Metformina		HAS DM tipo 2 Perda de Peso Anormal
36	MAS	F	76	2	Captopril Metoclopramida	3	Neoplasia Maligna de Estômago HAS Perda de Peso Anormal
37	VLL	F	60	NC	NÃO CONSTA	NC	NÃO CONSTA
38	DB	M	61	2	Losartan Hidroclorotiazida	5	HAS Ex-tabagista Ex-etilista Neoplasia Maligna de Base de Língua Perda de Peso Anormal
39	LM	F	60	NC	NÃO CONSTA	NC	NÃO CONSTA
40	CC	M	71	5	Clopidogrel Atenolol AAS Sinvastatina Doxazosina	5	Disfunção erétil Hiperplasia Benigna Próstata HAS Dislipidemia Cardiopatia Isquêmica
41	JCM	F	61	9	Risendronato Leflunamida Ácido Fólico Glicosamina Paracetamol Cimetidina Carbonato de Calcio Vitamina D Diclofenaco sódico	3	Psoríase Osteoporose Migrânea
42	STC	M	67	0		1	Incontinência Urinária
43	CMR	F	61	8	Captopril Hidroclorotiazida AAS Sinvastatina Omega 3 Omeprazol Verapamil Diclofenaco	9	DPOC HAS Insuficiência Aórtica Ex-tabagista Aterosclerose Dislipidemia Taquicardia Supraventricular paroxística Doença diverticular do cólon Intolerância à lactose
44	MJF	F	62	NC	NÃO CONSTA	2	Polipose Hereditária do Cólon Gastrite
45	BCM	F	77	6	Alendronato Captopril Omeprazol Carbonato de Cálcio	3	ICC HAS Hipotireoidismo

					Vitamina D Levotiroxina		
46	FCS	M	85	1	Flutamida	2	Neoplasia Maligna da Próstata Perda de Peso Anormal
47	ADM	F	81	NC	NÃO CONSTA	NC	NÃO CONSTA
48	JSF	M	63	1	Loperamida	1	Neoplasia Maligna de Reto
49	NB	F	71	2	Interferon peguilado Ribavirina	5	Osteoporose Depressão Doença Diverticular do Intestino Hepatite Viral Crônica (HCV) Anemia
50	GMC	F	66	6	Lamivudina Entecavir Espironolactona Omeprazol Ácido Fólico Complexo B	6	Hepatite Viral Crônica (HBV) Cirrose Hepática Hemocromatose Anemia Tolerância à glicose alterada Trombocitopenia
51	LML	M	60	5	Propanolol Hidroclorotiazida Zidovudina Lamivudina Efavirenz	4	SIDA HAS Tolerância à glicose alterada Obesidade
52	RMD	F	80	7	AAS Furosemda Captopril Amiodarona Glibenclamida Sulfato ferroso Complexo B	5	ICC HAS DM tipo 2 Fibrilação Atrial Crônica Anemia
53	JSC	F	69	11	Alendronato Glibenclamida Carbonato de cálcio Vitamina D Insulina NPH Sinvastatina Captopril Omeprazol Glibenclamida Dipirona Paracetamol	6	Osteoporose HAS DM tipo 2 Dislipidemia Osteoartrose Síndrome do Manguito Rotador
54	FOB	F	73	5	Tiamazol Propanolol Carbonato de Cálcio Vitamina D Risendronato	3	Hipertireoidismo Osteoporose HAS
55	MG	M	69	4	Goserelina Oxibutirina Hidroclorotiazida Captopril	4	HAS Anemia Catarata Neoplasia Próstata

APÊNDICE 5 – Tabela 07 mostrando número de pacientes (de um total de 51 considerados) apresentando cada enfermidade (ordenadas pelos códigos do CID-10).

ENFERMIDADES X NÚMERO DE PACIENTES					
CID-10	ENFERMIDADE	N	CID-10	ENFERMIDADE	N
B18	Hepatite Viral Crônica	2	I48	Fibrilação Atrial	4
B24	SIDA	1	I50	ICC	11
B57	Doença de Chagas	9	I69	AVC prévio	5
C44.9	Neoplasia maligna da Pele	1	I70	Aterosclerose	4
C61	Neoplasia Maligna da Próstata	3	I87.2	Insuficiência Venosa Periférica	2
C78.5	Adenocarcinoma de Cólon	1	J44.9	DPOC	3
C73	Neoplasia Maligna da Glândula Tireóide	1	J45	Asma	2
C01	Neoplasia Maligna de Base de Língua	1	K14.1	Glossite	1
C16	Neoplasia Maligna do Estômago	1	K21	DRGE	4
C20	Neoplasia Maligna de Reto	1	K29	Gastrite	3
D12.6	Polipose Hereditária do Cólon	1	K30	Dispepsia	1
D64.9	Anemia	8	K44	Hérnia hiatal	1
D69.6	Trombocitopenia	1	K46	Hérnia Abdominal	1
E01.1	Bócio Multinodular Atóxico	1	K57	Doença Diverticular do Intestino	3
E03.9	Hipotireoidismo	7	K59.0	Constipação intestinal	2
E05	Hipertireoidismo	1	K59.9	Incontinência fecal	1
E14	DM tipo 2	12	K63.9	Diarréia Crônica	1
E21.3	Hiperparatireoidismo	1	K74	Cirrose Hepática	1
E53.8	Deficiência de Vitamina B12	1	K80	Colelitíase	1
E66	Obesidade	4	K86.0	Pancreatite Crônica Alcoólica	1
E73	Intolerância à Lactose	1	L28	Líquen Simples Crônico	1
E78.5	Dislipidemia	14	L40	Psoríase	1
E79	Hiperuricemia	2	M19.9	Osteoartrose	11
E83.1	Hemocromatose	1	M40.0	Cifose	1
F33	Depressão	4	M41	Escoliose	4
F10.2	Alcoolismo		M54.1	Radiculopatia	1
F17.2	Tabagismo	1	M54.5	Lombalgia	1
F41	Transtorno de Ansiedade	2	M65	Luxação congênita do quadril	1
F51.0	Insônia	1	M79.7	Fibromialgia	1
G20	Doença de Parkinson	1	M75.1	Síndrome do Manguito Rotador	1
G25.0	Tremor essencial	1	M81	Osteoporose	16
G47.3	Apnéia do Sono	1	N18	Insuficiência Renal Crônica	5
G56.0	Síndrome do Túnel do Carpo	1	N28.1	Cisto renal	1
G70	Miastenia Ocular	1	N31	Síndrome da Bexiga Hiperativa	1
H25	Catarata	9	N39.0	Infecção Trato Urinário	1
H40	Glaucoma	5	N39.4	Urgência urinária	2
H53	Déficit visual	1	N40	Hiperplasia Benigna Próstata	5
H81	Labirintopatia	2	N48.4	Disfunção erétil	1
H90	Déficit auditivo	1	Q66	Pé torto	1
I10	HAS	34	R32	Incontinência urinária	4
I25	Cardiopatia Isquêmica	6	R51	Cefaléia	1
I34.0	Insuficiência mitral	4	R63.4	Perda de Peso Anormal	7
I35.1	Insuficiência aórtica	2	R73.0	Tolerância à glicose alterada	3
I36.1	Insuficiência tricúspide	1	Z86.4	Ex-Tabagismo	7
I47.1	Taquicardia supraventricular	1	Z86.4	Ex-Etilista	2

APÊNDICE 6 – Tabela 08 mostrando o número e percentual de pacientes (de um total de 51 considerados) apresentando doenças de acordo com a categoria do CID-10.

CATEGORIA DO CID-10 X NÚMERO DE PACIENTES		
Doenças Infecciosas e Parasitárias (A00-B99)	12	23,52%
Neoplasias (C00-D48) + Polipose Hereditária do Cólon (D12.6)	10	19,60%
Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos (D50-D89)	9	17,64%
Doenças endócrinas (E00-E35) + Tolerância à glicose alterada (R73.0)	24	47,05%
Doenças nutricionais (E40-68)	5	9,80%
Doenças metabólicas (E70-E90)	17	33,33%
Transtornos mentais e comportamentais (F00-F99), exceto Tabagismo e	6	11,76%
Alcoolismo E Tabagismo (F10.2 e F17.2) + História pessoal de abuso de substâncias	8	15,68%
Doenças do sistema nervoso (G00-G99) + Cefaléia (R51)	6	11,76%
Doenças do olho e anexos (H00-H59)	13	25,49%
Doenças do ouvido e da apófise mastóide (H60-H95)	3	5,88%
Doenças do aparelho circulatório (I00-I99)	39	76,47%
Doenças do aparelho respiratório (J00-J99)	5	9,80%
Doenças do aparelho digestivo (K00-K93)	15	29,41%
Doenças da pele e do tecido subcutâneo (L00-L99)	2	3,92%
Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo (M00-M99) + Pé torto	23	45,09%
Doenças do aparelho geniturinário (N00-N99) + Incontinência Urinária (R32)	16	31,37%
Perda de Peso Anormal (R63.4)	7	13,72%

APÊNDICE 7 – Tabela 09 mostrando sexo, idade, número de critérios de fragilidade que o paciente apresenta, número de medicamentos em uso, número de enfermidades que o paciente apresenta e as manifestações clínicas que o paciente apresenta que podem ser sugestivas de possível doença por HCMV. “NC” significa que a informação não consta no prontuário do paciente.

	INICIAIS	SEXO	IDADE	Nº CRITÉRIOS	Nº MED	Nº ENF	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE POSSÍVEL INFECÇÃO POR HCMV
1	BMJ	F	77	3	9	9	LP / DGI
2	MAS	F	81	3	8	8	-
3	MLL	F	83	3	12	7	-
4	ORG	F	73	2	8	7	-
5	BMM	F	87	2	6	9	-
6	FMS	F	78	3	8	5	-
7	EPA	F	73	4	4	4	-
8	MS	M	73	0	5	7	-
9	MPS	F	82	3	9	6	-
10	SPS	M	69	0	5	7	-
11	ICMA	F	91	2	4	8	DGI
12	JVS	M	80	3	5	9	-
13	EOS	F	71	1	7	6	-
14	BRD	F	78	0	6	9	-
15	PD	M	87	1	2	12	DGI
16	ZSP	F	72	2	6	9	-
17	RSAS	F	76	3	5	14	DGI / ALTM
18	VA	M	79	0	3	7	-
19	MHFR	F	77	2	14	9	-
20	AUR	M	82	1	5	4	-
21	HDS	F	70	2	9	8	TCPM
22	ACA	F	95	4	11	10	TCPM
23	JSV	F	74	1	5	6	-
24	AFA	F	65	1	3	3	ALTM
25	LMC	M	71	0	5	4	-
26	JNS	M	76	1	5	6	-

27	MBD	F	70	1	2	1	-
28	AG	M	75	0	4	6	-
29	RFRS	F	69	1	NC	NC	-
30	NFB	F	74	0	3	2	-
31	JAS	M	73	1	2	3	-
32	EPN	F	72	3	4	2	-
33	FLQC	F	63	0	4	4	-
34	HKS	F	60	3	3	7	-
35	JPC	M	80	3	9	4	-
36	MAS	F	76	2	2	3	-
37	VLL	F	60	0	NC	NC	NC
38	DB	M	61	1	2	5	DGI
39	LM	F	60	1	NC	NC	-
40	CC	M	71	1	5	5	-
41	JCM	F	61	3	9	3	-
42	STC	M	67	1	0	1	-
43	CMR	F	61	0	8	9	-
44	MJF	F	62	1	NC	2	DGI
45	BCM	F	77	2	6	3	-
46	FCS	M	85	1	1	2	-
47	ADM	F	81	0	NC	NC	-
48	JSF	M	63	0	1	1	DGI
49	NB	F	71	3	2	5	TCPM/LP/ALTM/ FEB
50	GMC	F	66	0	6	6	-
51	LML	M	60	2	5	4	-
52	RMD	F	80	0	7	5	DGI
53	JSC	F	69	3	11	6	-
54	FOB	F	73	0	5	3	-
55	MG	M	69	0	4	4	-

Com relação às manifestações clínicas sugestivas de possível infecção por HCMV, as siglas utilizadas foram: **FBR** = febre; **PNT** = Pneumonite; **DGI** = Doença Gastrointestinal; **ALT** = Hepatite (segundo descrito no item 6.7.3) ; **ALTM** = ALT com níveis maiores do que o normal, mas menores do que 2 vezes o normal; **DN** = Doenças Neurológicas; **RTN** = Retinite; **LP** = Leucopenia; **TCP** = trombocitopenia; **TCPM** = trombocitopenia com valores entre 100 mil e 150 mil plaquetas por mm³.

APÊNDICE 8 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP



CEP, 25/09/07.
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 619/2007 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0456.0.146.000-07

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "INFECÇÃO ATIVA POR HCMV EM IDOSOS COM SÍNDROME DE FRAGILIDADE".

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Sandra Cecília Botelho Costa

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas / UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 05/09/2007

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 25/09/08 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Detectar e comparar a prevalência de infecção ativa por HCMV em idosos com síndrome de fragilidade e em idosos pré-frágeis e não-frágeis, utilizando Nested-PCR e métodos sorológicos para HCMV; Verificar o impacto clínico da infecção ativa por HCMV nessa população de idosos.

III - SUMÁRIO

Trata-se de um estudo transversal, onde serão avaliados 40 sujeitos com idade igual ou superior a 65 anos, de ambos os sexos, acompanhados no Ambulatório de Geriatria do Hospital das Clínicas / UNICAMP. Os sujeitos serão divididos em dois grupos, 20 pacientes alocados ao grupo de estudo apresentando Síndrome de Fragilidade e outros 20 serão alocados ao grupo de pacientes que não apresentam essa patologia. Todos os pacientes serão avaliados prospectivamente em 2 momentos distintos, com intervalo aproximadamente 1 mês. Serão considerados frágeis os que apresentarem pelo menos 3 dos fatores, pré-frágeis aqueles em que 1 ou 2 fatores estiverem presentes e não-frágeis quando não houver nenhum fator algum presente.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Estrutura do protocolo é adequada para um estudo de iniciação científica, apenas falta ser mencionados os critérios de inclusão e exclusão. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido segue as diretrizes da Resolução CNS 196/96 e suas complementares. Apenas recomendamos que seja incluído no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido o Telefone do CEP (3521-8936) para eventuais denúncias e/ou reclamações.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e



atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 25 de setembro de 2007.


Prof. Dra. Carmen Sílvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP