

Portaria nº 336/2016-GAB/SES-GO

O SECRETÁRIO DE ESTADO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais,

Considerando as disposições constitucionais e a Lei Federal nº 8080, de 19 de setembro de 1990, que tratam das condições para promoção, proteção e recuperação da saúde, como direito fundamental do ser humano;

Considerando que os entes federativos poderão ampliar o acesso do usuário à Assistência Farmacêutica, desde que questões de saúde pública o justifiquem, conforme art. 28, § 1º do Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011;

Considerando a necessidade de garantir a prescrição segura e racional dos medicamentos para a para a profilaxia da doença por citomegalovírus (CMV) em pacientes de alto risco que submeteram a transplante renal com sorologia discordante (D+/R-) ou em pacientes receptores de transplante renal que foram/estão submetidos a tratamento medicamentoso com anticorpos antilinfocitários depletors (GAT), por meio de um instrumento que traga orientações quanto a indicação, solicitação e os critérios de uso;

Considerando a Portaria nº 283/2016-GAB/SES-GO, publicada no Diário Oficial nº 22.288 de 18 de março de 2016, que aprova a incorporação do valganciclovir à Relação Estadual Complementar de Medicamentos para a profilaxia da doença por citomegalovírus (CMV) em pacientes de alto risco que submeteram a transplante renal com sorologia discordante (D+/R-) ou em pacientes receptores de transplante renal que foram/estão submetidos a tratamento medicamentoso com anticorpos antilinfocitários depletors (GAT) no Estado de Goiás.

RESOLVE:

Art. 1º – Fica aprovado, na forma de ANEXO desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica, para a profilaxia da doença por citomegalovírus (CMV) em pacientes de alto risco que submeteram a transplante renal com sorologia discordante (D+/R-) ou em pacientes receptores de transplante renal que foram/estão submetidos a tratamento medicamentoso com anticorpos antilinfocitários depletors (GAT) no Estado de Goiás.

Parágrafo único. O Protocolo objeto desta Portaria, que contém o conceito geral da Doença por Citomegalovírus, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e exclusão, profilaxia e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter estadual e deve ser utilizado na regulação do acesso assistencial, autorização e registro dos procedimentos correspondentes.

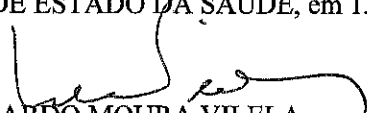
Art. 2º – É obrigatória a identificação ao paciente, ou a seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento valganciclovir, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

Art. 3º – O Estado e os municípios, conforme suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos transplantados, em todas as etapas descritas no Protocolo anexo a esta Portaria.

Art. 4º – Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CUMPRE-SE e PUBLIQUE-SE.

Gabinete do SECRETÁRIO DE ESTADO DA SAÚDE, em 13 de Abril de 2016.



LEONARDO MOURA VILELA
Secretário de Estado da Saúde de Goiás

Secretaria de Estado da Saúde – www.saude.go.gov.br

Rua SC1 Nº. 299 – Parque Santa Cruz – CEP 74.860-270 – Goiânia – GO

SPAIS/GAB

Anexo da Portaria nº 336/2016-GAB/SES-GO

Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para o uso do valganciclovir para a profilaxia da doença por citomegalovírus (CMV) em pacientes de alto risco que submeteram a transplante renal com sorologia discordante (D+/R-) ou em pacientes receptores de transplante renal que foram/estão submetidos a tratamento medicamentoso com anticorpos antilinfocitários depletors (GAT) no Estado de Goiás.

1. INTRODUÇÃO

A infecção por Citomegalovírus (CMV) é uma grande causa de morbidade e mortalidade em pacientes transplantados de órgãos sólidos e pode ocorrer em 30% a 75 % dos pacientes. ^(5,6)

A doença invasiva geralmente se apresenta com febre, neutropenia e alguns pacientes têm linfadenopatia, hepatite e trombocitopenia associados ao acometimento invasivo que pode ser pneumonite, invasão gastrointestinal (colite, gastrite, úlceras e hemorragia), pancreatite, coriorretinite (muitas vezes tardia), ou meningoencefalites (mais raramente). ^(7,8)

A infecção por CMV está associada a uma síndrome de imunossupressão não-específica que leva também a alterações indiretas com maior risco de doença linfoproliferativa pós-transplante, rejeição do enxerto, infecções bacterianas e fúngicas além de poder levar a síndrome de Guillain-Barré e ser um fator de risco para diabetes mellitus. ^(7,9)

Os fatores de risco para desenvolvimento de infecção podem ter relação com o hospedeiro, o vírus, ou as práticas inerentes ao transplante (imunossupressão utilizada e rejeição). O status sorológico é considerado o mais importante preditor de CMV doença após o transplante. No grupo de pacientes com sorologia negativa pré-transplante e com doador positivo cerca de 60% dos pacientes desenvolverão infecção, já entre os pacientes com sorologia positiva a infecção poderá ocorrer em 10 a 30% dos receptores. ⁽⁶⁾

Infecção e doença por CMV têm estreita associação temporal com a imunossupressão do paciente e, portanto, é frequente durante os primeiros meses após o transplante, com um pico de incidência entre dois e quatro meses, apesar de a doença poder ocorrer após este período o que caracteriza a doença tardia. ⁽¹⁰⁾

No transplante, a infecção pode ocorrer sob a forma de primoinfecção ou de reativação, após um longo período de latência. Em todos os candidatos a transplante de rim, bem como em todos os doadores, deve-se estabelecer o *status* sorológico, por meio da identificação de anticorpos da classe IgG. Estudo que avaliou mais de 20 mil pacientes transplantados encontrou a seguinte distribuição de *matches* sorológicos, quanto ao *status* IgG (D=doador e R=receptor): D+/R+=47,7%, D-/R+=24,1%, D+/R-=18,2% e D-/R-=10,3%. O *status* sorológico é um marcador de prognóstico a longo prazo, independente do desenvolvimento de doença. Quando D+/R- são comparados com D-/R-, há um aumento de 28% no risco perda do enxerto, 36% no risco de morrer por todas as causas e em oito vezes

o risco de morrer por infecção viral. A tipagem sorológica, então, está indicada para todos os doadores e receptores. ^(11,12)

A primoinfecção ocorre em receptores D+/R-, nos quais a infecção viral é transmitida pelo órgão transplantado. Em receptores portadores do vírus, pode ocorrer a reativação viral, sendo os principais fatores de risco identificados o uso de anticorpos depletors de linfócitos (GAT), o tipo de protocolo de imunossupressão utilizado (tipo de droga, dose e duração), o tratamento de rejeição aguda e alguns fatores relacionados com o receptor, como idade, comorbidades e desenvolvimento de neutropenia. A reativação está relacionada com a redução da atividade imune celular, especialmente das células CD8+, resultado do estado de imunossupressão, mas também pela atividade de citocinas, que induzem o vírus a sair do estado de latência, especialmente o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina 1 β (IL-1 β). O uso de GAT, além de causar intensa e duradoura linfopenia, está relacionado com a liberação de citocinas, especialmente o TNF- α . A rejeição aguda, além de exigir intensificação de imunossupressão, causa aumento da expressão de IL-1 β , citocina que estimula a replicação viral. ⁽¹³⁾

Após a ocorrência da ativação viral (quer seja na primoinfecção ou na reativação), a infecção pelo CMV pode ser classificada de duas formas, de acordo com sua apresentação clínica: infecção ou doença. Na infecção pelo CMV, há evidências de replicação viral na ausência de sintomas. Essa apresentação é diferente da latência, porque, nesta, não há evidência de replicação viral ativa. A doença pelo CMV, por outro lado, é caracterizada pela síndrome clínica, na qual há sintomas como febre, astenia, mialgia, leucopenia, trombocitopenia ou alterações das enzimas hepáticas, ou pela doença invasiva, na qual há evidências de inclusão viral em células de órgãos ou tecidos, como no trato gastrointestinal, fígado, no próprio enxerto renal, pulmão, medula óssea e retina. Já os efeitos da infecção pelo CMV podem ser classificados em diretos ou indiretos. Os efeitos diretos são a infecção e a doença, mencionados acima. Os efeitos indiretos observados são: aumento no risco de infecções secundárias, como pneumocistose e outros herpes-vírus; e aumento no risco de rejeição aguda e de disfunção crônica do enxerto. A infecção pelo CMV pode provocar uma resposta imunoestimulatória geral, com concomitante estimulação antigênica. Dessa forma, o CMV sempre foi considerado um potencial fator de risco para rejeição aguda de enxertos, especialmente no transplante de pulmão. Em um estudo com 477 pacientes transplantados de rim, com prevalência de 38% de rejeição aguda comprovada por biópsia, 64% de infecção pelo CMV e 24% de doença, os autores observaram que a infecção e a doença pelo CMV aumentaram o risco de rejeição aguda em 1,6 e 2,5 vezes, respectivamente. ⁽¹³⁾

A profilaxia impede o aparecimento da doença durante o período de administração da droga. O tratamento da doença citomegálica requer a internação do paciente transplantado por um período prolongado, em média 21-28 dias, para receber a infusão do ganciclovir por via endovenosa 2x ao dia. O uso da profilaxia com valganciclovir, nos pacientes de alto risco, poderá evitar o aparecimento da doença citomegálica, evitando assim o período prolongado de internação, facilitando a desocupação de leitos e gerando novas vagas para internação hospitalar, além dos benefícios para os pacientes de poderem fazer a profilaxia ambulatorialmente e de reduzir os riscos de perda do órgão transplantado por rejeição. ^(3,17)

2. CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE – CID-10

Z94.0 - Rim transplantado;

T86.1 - Falência ou rejeição de transplante de rim;

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da infecção por CMV pode ser feito por métodos indiretos (sorologia) ou diretos (histopatologia, cultura de células, antigenemia e biologia molecular).

Utilizadas com muita frequência no passado como métodos para o diagnóstico de CMV, a histopatologia, a sorologia (IgM) e a cultura de células não devem ser mais utilizadas, pela baixa sensibilidade e dificuldades técnicas. A histopatologia requer biópsia tecidual e, apesar de ser definitiva quando as inclusões virais são encontradas, é muito pouco sensível e só permite o diagnóstico de doença invasiva. Pode ser útil nos casos de suspeita clínica quando a viremia é negativa. A detecção de IgM não deve ser utilizada para o diagnóstico da infecção ativa no transplante porque os títulos de IgM não são detectados precocemente, estando relacionados com início tardio de tratamento. A cultura de células tem boa sensibilidade, indicando atividade do CMV quando positiva, entretanto necessita de 1 a 3 semanas para ter a confirmação do resultado negativo.⁽¹³⁾

As metodologias mais sensíveis e recomendadas para o diagnóstico são baseadas na pesquisa da carga viral, podendo ser realizadas por antigenemia para o pp65 ou a reação em cadeia de polimerase (PCR). Carga viral positiva por um desses dois métodos é um indicador independente de risco para doença pelo CMV. A viremia é uma ferramenta indispensável para iniciar e acompanhar o tratamento. Durante a replicação viral, há produção de três tipos de antígenos: imediatos, precoces e tardios.⁽²¹⁾ Os antígenos imediatos aparecem no núcleo de células infectadas 1 a 3 horas após a infecção e persistem presentes durante a infecção latente. Os antígenos precoces aparecem no citoplasma 3 horas após a infecção, antes mesmo do início da síntese de DNA. Os antígenos tardios são proteínas estruturais e só aparecem após a síntese de DNA, estando, portanto, associados à infecção ativa. O antígeno pp65 é um dos antígenos tardios e pode ser identificado dentro do citoplasma de leucócitos por imunofluorescência – técnica chamada de “antigenemia para o pp65”.^(22,23) A antigenemia tem a vantagem de ser rápida, com resultado no mesmo dia da coleta, entretanto necessita de equipe treinada, e a sensibilidade reduz se o processamento do sangue ultrapassar 6 horas.

O padrão-ouro para o diagnóstico do CMV é o teste de detecção quantitativa de ácido nucleico (QNAT, do inglês *quantitative nucleic acid testing*). O QNAT-CMV tem sido feito preferencialmente por PCR e em tempo real (RT-PCR), podendo ser utilizado plasma ou sangue total. O padrão qualitativo indica CMV em atividade, mas não tem relação direta com a presença de doença, requerendo a quantificação. A carga viral detectada pela PCR, portanto, tem alto poder preditivo de doença e deve ser preferida. Ao

contrário da antigenemia, a sensibilidade não é alterada pelo estocamento de sangue, que pode ser transportado para a realização em centros distantes. Tem como desvantagens a falta de padronização entre os centros, havendo discordância quanto aos resultados em análise intercentros e necessita de um tempo maior para realização, quando comparados com a antigenemia.⁽¹³⁾

Os exames sorológicos (IgM e IgG para CMV) são indicados principalmente na avaliação da situação sorológica pré-transplante do doador e do receptor, tendo pouca aplicação nas suspeitas de infecção aguda pelo CMV no pós-transplante, por demorarem por positivar.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO PARA APLICAÇÃO DESTE PROTOCOLO

Serão incluídos os pacientes que preencherem os seguintes critérios:

I – Pacientes que realizaram transplante renal e que se enquadram nos critérios de doador com sorologia positiva e receptor com sorologia negativa para CMV (D+/R-) ou que comprovadamente fizeram uso de anticorpos antilinfocitários depletors (GAT);

II – Pacientes residentes no território goiano que foram submetidos a transplante renal (conforme critérios do item I), com ou sem manifestação de falência da função do enxerto, em Unidade de Saúde credenciada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e instalada no Estado de Goiás;

III – Pacientes residentes no território goiano que foram submetidos a transplante renal (conforme critérios do item I), com ou sem manifestação de falência da função do enxerto, em Unidade de Saúde credenciada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e instalada em outras Unidades Federativas, desde que obedecidos os regramentos da regionalização e hierarquização da rede de serviços de saúde do SUS, incluindo os mecanismos de referência e contra-referência;

IV – Apresentação dos documentos, exames e relatório médico emitido por médico especialista em nefrologia/urologia, conforme anexo I.

Serão excluídos os pacientes que preencherem um ou mais dos seguintes critérios;

I – Discordância com os termos expostos no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade;

II – Pacientes que realizaram transplante de qualquer outro órgão sólido, ou até mesmo de rim, porém não se enquadram nos critérios estabelecidos no item 1 dos critérios de inclusão acima;

III – Pacientes em hemodiálise (ClCr<10ml/min);

IV – Pacientes com contagem absoluta de neutrófilos inferior a 500 células/mcL, contagem de plaquetas for inferior a 25.000/mcL ou se a hemoglobina for inferior a 8 g/dL;

V – Pacientes submetidos a transplante renal que não residem no estado de Goiás;

VI – Pacientes com contraindicação ou hipersensibilidade conhecida ao valganciclovir, ganciclovir ou qualquer outro componente do produto sendo que:

- Em animais, foi verificado que o valganciclovir/ganciclovir é mutagênico, teratogênico, carcinogênico e aspermatogênico. Portanto, Valganciclovir pode causar defeitos de nascimento, câncer e inibição temporária ou permanente da espermatogênese.

- Por causa da semelhança entre as estruturas químicas de valganciclovir, de aciclovir e valaciclovir, pode ocorrer reação de hipersensibilidade cruzada entre esses medicamentos, ou seja, se o paciente desenvolveu alergia a um desses fármacos, pode apresentar reação alérgica ao valganciclovir.

- Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia graves, depressão da medula óssea e anemia aplástica foram observadas em pacientes tratados com valganciclovir e ganciclovir. Portanto, o médico deve solicitar testes laboratoriais para contagem de células do sangue antes do início do tratamento com valganciclovir e durante o tratamento. Pode ser necessário o tratamento com fator de crescimento hematopoiético (favorece a proliferação de células do sangue) e/ou a interrupção da dose de valganciclovir.

- Como a possibilidade de ganciclovir ser excretado no leite materno não pode ser excluída, causando reações adversas sérias na criança, o médico deve avaliar a necessidade de descontinuar o medicamento ou a amamentação, levando em conta o benefício potencial de valganciclovir para a mãe lactante.

- A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em crianças. O uso de valganciclovir não é recomendado nessa população.

- Se o paciente tem insuficiência renal, é necessário que o médico faça ajustes da dose de valganciclovir baseados na depuração de creatinina e monitore cuidadosamente os níveis de creatinina sérica ou da depuração de creatinina. Se o paciente faz hemodiálise, é recomendado o uso de ganciclovir intravenoso no lugar de Valganciclovir.

5. TRATAMENTO

a) Tratamento Não-Farmacológico e Vacinação

Não existe tratamento não-farmacológico e nem vacinação contra o citomegalovírus.

b) Tratamento Farmacológico

A conduta terapêutica para o tratamento da infecção por citomegalovírus em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos é específica de cada unidade de saúde que realizará o transplante, não sendo objetivo desse protocolo sua padronização.

Este protocolo visa tão somente estabelecer critérios para o uso valganciclovir para a profilaxia da doença por citomegalovírus (CMV) em pacientes de alto risco que submeteram a transplante renal com sorologia discordante (D+/R-) ou em pacientes receptores de transplante renal que foram/estão submetidos a tratamento medicamentoso com anticorpos antilinfocitários depletos (GAT).

Portanto, discorreremos aqui somente sobre a profilaxia do citomegalovírus nesses pacientes de alto risco e não sobre o tratamento da doença já instalada.

b.1) Dados sobre o Fármaco:

- **Cloridrato de valganciclovir:** comprimidos revestidos de 450 mg.

b.2) Esquema de administração

- **Cloridrato de valganciclovir:** dose recomendada de 900 mg (dois comprimidos de 450 mg), uma vez ao dia. A profilaxia deve ser iniciada até o 10º dia após o transplante e mantida, a critério médico, até o 200º dia pós-transplante.

Recomenda-se que os comprimidos de valganciclovir sejam administrados com alimentos. A administração com alimentos aumenta a AUC (área sobre a curva) entre 24 e 56% quando comparada com a administração em jejum.

Não há necessidade de monitoramento com testes para diagnóstico de CMV durante a vigência da profilaxia, pois a maioria dos pacientes não apresenta replicação viral em uso do valganciclovir.

Não é recomendado o uso do valganciclovir para pacientes em hemodiálise (ClCr < 10 ml/min).

Para pacientes com clearance de creatinina < 60 ml/min. A dose deve ser ajustada de acordo com a tabela abaixo.

ClCr (mL/min)	Dose de indução	Dose de manutenção
40 – 59	450 mg, duas vezes ao dia	450 mg, uma vez ao dia
25 – 39	450 mg, uma vez ao dia	450 mg, a cada 2 dias
10 – 24	450 mg, a cada 2 dias	450 mg, duas vezes por semana
< 10	Não recomendado	Não recomendado

6. MONITORIZAÇÃO

Regularmente os pacientes incluídos nesta linha de cuidado para profilaxia, deverão ser acompanhados pelos seus respectivos médicos assistentes especialistas em nefrologia/urologia, quanto aos sintomas e a frequência das exacerbações, à adesão à profilaxia e à tolerabilidade aos efeitos adversos.

Para renovação trimestral da profilaxia medicamentosa, os pacientes devem apresentar os documentos/exames constantes no anexo 2.

7. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

As solicitações dos medicamentos serão protocolizadas na Central de Medicamentos de Alto Custo Juarez Barbosa (CMAC) e/ou nas Regionais de Saúde integradas, onde serão avaliadas e autorizadas conforme normas e critérios estabelecidos neste Protocolo e seus Anexos.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Kalil A C, Levitsky J, Lyden L, Stoner J, Freifeld A G. Meta-Analysis: The Efficacy of Strategies To Prevent Organ Disease by Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients . *Ann Intern Med.* 2005;143:870-880.2.
2. Ono, Gislaïne: Guia de Condutas em Infecção e Doença por Citomegalovírus em Transplante de Rim e Rim/Pâncreas, 2010. Escola Paulista de Medicina.
3. Oliveira, Cláudia et al: Protocolo da Unidade de Transplante Renal do Hospital Universitário Walter Cantídeo – Versão 2011.
4. Protocolo de Diagnóstico e Tratamento de Infecções pelo Citomegalovírus em Transplantados de Órgãos Sólidos: Hospital Israelita Albert Einstein:, 2012.
5. Juan R S, Aguado J M, Lumbreras C, Fortun J, Muñoz P, Gavalda J, Lopez-Medrano F, Montejo M, Bo G, Blanes M, Ramos A, Moreno A, Torres-Cisneros J, Carratalá J. Impact of current Transplantation management on the development of Cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 47: 875- 82
6. Rubin R H. The pathogenesis and clinical management of cytomegalovirus infection in the organ transplant recipient: the end of the “silo hypothesis”. *Current Opinion in Infectious Diseases.*2007,20:399-407
7. Fishman JA, Emery V, Freeman R, Pascual M, Rostaing L, Schlitt HJ, Sgarabotto D, Torre-Cisneros J, Uknis ME. Cytomegalovirus in transplantation – challenging the status quo. *Clinical Transplantation* 2007; 21: 149–158
8. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*; 357:2601-14
9. Fisher R A. Cytomegalovirus infection and disease in the new era of immunosuppression following solid organ transplantation. *Transplant Infectious Disease.* 2009
10. Uknis M E, Dunn DL. Cytomegalovirus Infection and Disease After Solid-Organ Transplantation: Epidemiology, Prevention and Therapy. *Transplantation Reviews* 2000; 14 (4):199-209
11. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, Green MD, Jha V, Josephson MA, Kiberd BA, Kreis HA, McDonald RA, Newmann JM, Obrador GT, Vincenti FG, Cheung M, Earley A, Raman G, Abariga S, Wagner M, Balk EM; Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney International.*

- 2010;77(4):299-311.
12. Paya CV. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of solid-organ transplants. *Clin Infect Dis*. 2001;32(4):596-603. Review.
 13. Requião-Moura, Lúcio Roberto et al: Infecção pelo citomegalovírus no transplante de rim: aspectos clínicos, manejo e perspectivas. *Einstein (São Paulo)* vol.13 n°.1 São Paulo. Jan./Mar.2015
 14. Vancikova Z, Dvorak P. Cytomegalovirus infection immunocompetent and immunocompromised individuals – a review. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2001;179-87.
 15. Humar A, Snyderman D. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2009;9 Suppl 4:S78-9-86.
 16. Noronha I, Mendes AVA, Salles M, Machado CM, Toledo Jr. AC. Citomegalovírus. *Revista Panamericana de Infectologia* 2011;13:10-9.
 17. Hodson EM, Craig JC, Strippoli GF, Webster AC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid transplant recipients. *Cochrane database of systematic reviews* 2008:CD003774.
 18. Paya C, Humar A, Dominguez E, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. Oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4:611-20.
 19. Humar A, et al. Clinical utility of viral load testing for predicting CMV disease in D+/R- transplant recipients. *Am J Transplant* 2003;3:421.
 20. Lefeuvre S, Chavalier P, Charpentier C, et al. Valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in thoracic transplant patients: retrospective study of efficacy safety, and drug exposure. *Transpl Infect Dis* 2010;12:213-9.
 21. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(12):725-38. Review.
 22. Camargo LF, Uip DE, Simpson AA, Caballero O, Stolf NA, Vilas-Boas LS, et al. Comparison between antigenemia and a quantitative-competitive polymerase chain reaction for the diagnosis of cytomegalovirus infection after heart transplantation. *Transplantation*. 2001;71(3):412-7.
 23. Baldanti F, Lilleri D, Gerna G. Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients. *J Clin Virol*. 2008;41(3):237-41. Review.

9. ANEXOS

Anexo 1 – Relação de Documentos/Exames necessários para abertura de processo de solicitação dos medicamentos contemplados neste Protocolo Estadual.

a) Documentos:

- 1 – Fotocópia da Carteira de Identidade ou Certidão de Nascimento do paciente;
- 2 – Fotocópia do Cadastro de Pessoas Físicas (CPF) do paciente;
- 3 – Fotocópia do Comprovante de Endereço com CEP (água, luz ou telefone) do paciente;
- 4 – Fotocópia do Cartão SUS do paciente. Caso o usuário não possua Cartão SUS, o mesmo poderá ser feito na Central de Medicamentos de Alto Custo Juarez Barbosa (CMAC).
- 5 – LME (Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica), adequadamente preenchido;
- 6 – Prescrição médica, devidamente preenchida pelo médico especialista em nefrologia/urologia;
- 7 – Relatório médico, devidamente preenchido pelo médico assistente especialista em nefrologia/urologia, contendo histórico da situação clínica, data do transplante e quadro clínico atual;
- 8 – Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme Anexo 3;

b) Exames necessários para abertura de processo:

- 1 – Fotocópia do exame de sorologia (IgM e IgG) para citomegalovírus do doador e do receptor do órgão transplantado (rim) que confirmem o critério (D+/R-);
- 2 – Fotocópia do exame de clearance de creatinina;
- 3 – Fotocópia dos exames de contagem absoluta de neutrófilos, contagem de plaquetas e dosagem de hemoglobina;

Anexo 2 – Relação de Documentos/Exames necessários para renovação trimestral da profilaxia medicamentosa, com a exigência de monitorização:

a) Documentos.

- 1 – LME (Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica), adequadamente preenchido;
- 2 – Prescrição médica, devidamente preenchida pelo médico assistente (especialista em nefrologia/urologia).

3 – Relatório médico, devidamente preenchido pelo médico assistente (especialista em nefrologia/urologia), contendo histórico da situação clínica, data do transplante e quadro clínico atual;

*Para a renovação com monitorização, o médico solicitante também deve ser especialista em nefrologia/urologia.

b) Exames.

1 – Fotocópia do exame de clearance de creatinina;

2 – Fotocópia dos exames de contagem absoluta de neutrófilos, contagem de plaquetas e dosagem de hemoglobina;

Anexo 3– Modelo do Termo de Esclarecimento e Responsabilidade

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Cloridrato de valganciclovir.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de cloridrato de valganciclovir, indicados para a profilaxia da doença por citomegalovírus (CMV) em pacientes de alto risco que submeteram a transplante renal com sorologia discordante (D+/R-) ou em pacientes receptores de transplante renal que foram/estão submetidos a tratamento medicamentoso com anticorpos antilinfocitários depletors (GAT).

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o(s) medicamento(s) que passo a receber pode(m) trazer os seguintes benefícios: diminuição das internações hospitalares, diminuição dos riscos de perda do órgão transplantado em virtude da doença, melhora da condição de saúde e da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

Distúrbios gastrointestinais: diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, obstipação (prisão de ventre), dor na região superior do abdome, dispepsia (dificuldade de digestão), distensão abdominal (“estufamento”) e ascite (acúmulo de líquido na barriga). Distúrbios gerais e condições do local de administração: febre, fadiga, inchaço dos membros inferiores, dor, inchaço, inchaço periférico e fraqueza.

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: neutropenia (redução de um dos tipos de glóbulos brancos, responsável pela defesa de infecções), anemia (diminuição dos níveis de hemoglobina, responsável pelo transporte de oxigênio dos pulmões aos tecidos, na circulação sanguínea), trombocitopenia (redução das plaquetas, que auxiliam na coagulação do sangue) e leucopenia (diminuição de glóbulos brancos do sangue).

Infecções e infestações: candidíase oral (“sapinho”), faringite / nasofaringite (inflamação de garganta ou nariz), sinusite, infecção do trato respiratório superior (como resfriado, por exemplo), gripe, pneumonia, bronquite, pneumonia por *Pneumocystis carinii* e infecção do trato urinário.

Distúrbios do sistema nervoso: dor de cabeça, insônia, neuropatia periférica (comprometimento dos nervos periféricos que se manifesta por formigamentos, perda de sensibilidade), parestesia (formigamento ou dormência de uma região do corpo), tremores e tontura (excluindo tontura rotatória).

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo: dermatite de todos os tipos (inflamação na pele), sudorese noturna, coceira, acne e erupção cutânea de todos os tipos.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: tosse, falta de ar, tosse produtiva, rinorreia (coriza) e derrame pleural (acúmulo de líquido nos pulmões, popularmente chamado de “água nos pulmões”).

Distúrbios oculares: descolamento da retina e visão turva.

Distúrbios psiquiátricos: depressão.

Investigações: redução de peso e elevação da creatinina sérica (exame de sangue para avaliação do funcionamento dos rins).

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: dor nas costas, dor nas articulações, câimbras musculares e dor nos membros.

Distúrbios renais e urinários: insuficiência renal (problema nos rins) e disúria (dor/ardência para urinar).

Distúrbios do sistema imune: rejeição do enxerto e do transplante.

Distúrbios metabólicos e de nutrição: anorexia, caquexia (desnutrição intensa), aumento ou redução de potássio no sangue, redução de magnésio no sangue, aumento de glicose (açúcar) no sangue, diminuição de apetite, desidratação, redução de fósforo ou cálcio no sangue.

Distúrbios hepatobiliares: função do fígado alterada.

Procedimentos cirúrgicos e médicos: complicações pós-operatórias, dor no pós-operatório, infecção da ferida cirúrgica.

Trauma, envenenamento e complicações técnicas: aumento da drenagem na ferida cirúrgica e reabertura de ferida previamente fechada.

Distúrbios vasculares: pressão baixa e pressão alta.

Os estudos de toxicidade reprodutiva com valganciclovir não foram repetidos por causa da rápida e extensa conversão para ganciclovir. O ganciclovir causa disfunção na fertilidade e teratogenicidade em animais. Portanto, o uso de valganciclovir deve ser evitado por mulheres grávidas, a menos que os benefícios para a mãe justifiquem os riscos potenciais ao feto. Se você estiver em idade fértil, deve utilizar métodos de contracepção eficazes durante o tratamento com valganciclovir. Os pacientes do sexo masculino devem utilizar um método anticoncepcional de barreira durante o tratamento e por, no mínimo, 90 dias após o término do tratamento com valganciclovir.

Como a possibilidade de ganciclovir ser excretado no leite materno não pode ser excluída, causando reações adversas sérias na criança, o médico deve avaliar a necessidade de descontinuar o medicamento ou a amamentação, levando em conta o benefício potencial de valganciclovir para a mãe lactante.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o(s) medicamento(s).

Autorizo a Secretaria de Estado da Saúde de Goiás a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim. () Não.

Local:	Data:
Nome do paciente:	
Cartão Nacional de Saúde:	
Nome do responsável legal:	
Documento de identificação do responsável legal:	
<p>_____</p> <p>Assinatura do paciente ou do responsável legal</p>	
Médico responsável:	CRM: UF:
Assinatura e carimbo do médico _____	Data: _____

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamentos padronizados no elenco estadual para a profilaxia medicamentosa da Doença por Citomegalovirus em pacientes transplantados renais. Deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.