

**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR  
FERNANDO FIGUEIRA – IMIP**

**AVALIAÇÃO DE INFECÇÃO POR CMV E EBV NA DOENÇA  
LINFOPROLIFERATIVA PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO  
PEDIÁTRICO – UM ESTUDO RETROSPECTIVO**

**RECIFE**

**2022**

**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR  
FERNANDO FIGUEIRA – IMIP**

**AVALIAÇÃO DE INFECÇÃO POR CMV E EBV NA DOENÇA  
LINFOPROLIFERATIVA PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO  
PEDIÁTRICO – UM ESTUDO RETROSPECTIVO**

Projeto de pesquisa apresentado como pré-requisito para seleção do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC- CNPq/IMIP) do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

**Candidato:** Daniel Oliveira Araújo

**Estudantes Colaboradores:** Gabriel de Moraes Ramos Borba

Marina Tinoco de Araujo Rocha

**Orientadora:** Dr<sup>a</sup>. Ligia Patrícia de Carvalho Batista Éboli

**RECIFE**

**2022**

## **Equipe do Projeto:**

Daniel Oliveira Araújo – **Candidato à bolsa**

Discente da Faculdade Pernambucana de Saúde - Curso Medicina – Sétimo Período

Telefone: (81) 99724-2097

E-mail: daniel.oliveira.araujo@outlook.com

Gabriel de Moraes Ramos Borba - **Estudante colaborador**

Discente da Faculdade Pernambucana de Saúde - Curso Medicina – Sétimo Período

Telefone: (81) 99143-3656

E-mail: gabrielmrborba@me.com

Marina Tinoco de Araujo Rocha – **Estudante colaborador**

Discente da Faculdade Pernambucana de Saúde - Curso Medicina – Sétimo Período

Telefone: (81) 99900-1705

E-mail: marinaaaraujoo@hotmail.com

Dr<sup>a</sup> Lígia Patrícia de Carvalho Batista Éboli – **Orientadora**

Função: Docente pesquisadora do IMIP. Gastroenterologista e hepatologista pediátrica do IMIP e da Unidade de Transplante de Fígado do Hospital Oswaldo Cruz da Universidade Estadual de Pernambuco.

Telefone: (81) 97100-6676

E-mail: lipcbs@gmail.com

**Instituição:** O estudo será realizado no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) e no Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC). A coleta será feita através dos prontuários dos pacientes submetidos ao transplante hepático pediátrico na Unidade de Transplante de Fígado (UTF) do HUOC e do serviço de hepatologia pediátrica do IMIP.

## RESUMO

**Cenário:** Doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT) é uma condição clínica de alta mortalidade que pode estar relacionada a proliferação do vírus Epstein-Barr (EBV) e do Citomegalovírus (CMV) em pacientes submetidos à imunossupressão crônica. A monitoração da replicação viral através da técnica de PCR pode ser uma ferramenta útil para evitar o desenvolvimento de DLPT, uma vez que permite redução ou retirada da imunossupressão precocemente. **Objetivo:** Avaliar sorologia para CMV e EBV antes do transplante hepático do receptor e doador e sua relação com doença linfoproliferativa pós-transplante hepático. **Métodos:** Será realizado um estudo corte transversal, de caráter descritivo exploratório com abordagem quantitativa através de uma análise retrospectiva de prontuários de pacientes pediátricos com idade de zero a 18 anos submetidos a transplante hepático a partir do ano 2000 e em acompanhamento no Hospital Universitário Oswaldo Cruz e Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, no período de setembro de 2022 a agosto de 2023. Os pacientes que não possuem dados clínicos e laboratoriais necessários para pesquisa nos prontuários serão excluídos da pesquisa. **Aspectos éticos:** O presente estudo atenderá às recomendações para pesquisa em seres humanos, priorizando a dignidade, a autonomia, a não maleficência, beneficência e a proteção aos sujeitos de pesquisa, e atenderá à resolução 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O projeto será submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira e do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, e terá início após a aprovação. Não há conflitos de interesses nessa pesquisa.

**Palavras-chave:** Citomegalovírus; Imunossupressão; Transplante de Fígado; Transtornos linfoproliferativos; Pediatria.

## **ABSTRACT**

**Background:** Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) is a clinical condition of high mortality that may be related to the proliferation of Epstein-Barr virus (EBV) and Cytomegalovirus (CMV) in patients undergoing chronic immunosuppression. Monitoring viral replication using PCR technique can be a useful tool to prevent the development of PTLD, since it allows reduction or removal of immunosuppression early. **Objective:** To evaluate serology for CMV and EBV before liver transplantation of the recipient and donor and its relationship with lymphoproliferative disease after liver transplantation. **Methods:** A cross-sectional, exploratory descriptive study with quantitative approach will be carried out through a retrospective analysis of medical records of pediatric patients aged zero to 18 years submitted to liver transplantation from the year 2000 and under follow-up at the Oswaldo Cruz University Hospital and Institute of Integral Medicine Prof. Fernando Figueira from September 2022 to August 2023. Patients who do not have clinical and laboratory data necessary for medical research will be excluded from the study. **Ethical issues:** This study will meet the recommendations for research in human beings, prioritizing dignity, autonomy, non-maleficence, beneficence and protection of research subjects, and will meet resolution 510/16 of the National Health Council (CNS). The project will be submitted to the Research Ethics Committee (CEP) of the Institute of Integral Medicine Prof. Fernando Figueira and the Oswaldo Cruz University Hospital, and will begin after approval. There are no conflicts of interest in this research.

**Keywords:** Cytomegalovirus; Immunosuppression; Liver transplantation, lymphoproliferative disorders; Pediatrics

## SUMÁRIO

PÁGINA

I. INTRODUÇÃO	1
II. JUSTIFICATIVA	2
III. OBJETIVOS	3
IV. MÉTODOS	4
4.1. Desenho do estudo	4
4.2. Local do estudo	4
4.3. Período do estudo	4
4.4. População alvo/ amostra do estudo	4
4.5. Critérios de elegibilidade para seleção dos participantes	5
4.6. Seleção dos participantes	5
4.7. Variáveis de Análise	5
4.7.1. Definição de Termos e Variáveis	5
4.8. Processamento e análise dos dados	5
4.9. Aspectos éticos	5
V. ORÇAMENTO	6
VI. CRONOGRAMA	7
VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	8
APÊNDICES	
APÊNDICE 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	10
APÊNDICE 2 – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido	14

## I. INTRODUÇÃO

A doença linfoproliferativa pós transplante (DLPT) compreende um grupo de distúrbios, como hiperplasias benignas e linfomas malignos pós transplante de órgãos sólidos (TOS) que ocorre devido a proliferação descontrolada de linfócitos, tipicamente células B, em pacientes em uso de imunossupressores.<sup>1,2,3</sup> Observa-se uma associação da DLPT com o vírus Epstein Barr em cerca de 90% dos casos dentro do primeiro ano pós transplante de órgãos sólidos.<sup>4</sup> A sorologia positiva para citomegalovírus pré-transplante hepático parece ter efeito protetor para DLPT.<sup>5</sup>

Estudos mostraram relação entre a carga viral do EBV no sangue periférico medida por PCR e a DLPT. O vírus ao infectar as células B, acopla seu DNA ao DNA da célula do hospedeiro e replica-se levando a uma proliferação de células B infectadas. Estas começam a expressar proteínas latentes de membrana (PLM) e antígenos nucleares EB (ANEb).<sup>6</sup> O hospedeiro após reconhecer os antígenos virais reproduz uma resposta primária de linfócitos T citotóxicos CD8+, afetando as células líticas e latentes, e levando a uma redução das células B infectadas por EBV. No entanto, um pequeno número de células B permanecerão infectadas pelo resto da vida do hospedeiro.<sup>7</sup> O vírus dessa forma é capaz de transformar e imortalizar os linfócitos B, causando mutações genéticas ou epigenéticas secundárias, além de proteger as células contra apoptose podendo levar à processos linfoproliferativos.<sup>8</sup>

O quadro da DLPT é mais representativo em crianças quando comparado com a faixa etária adulta.<sup>7</sup> No momento do transplante, a maioria das crianças não são infectadas pelo EBV. Grande parte delas irá adquirir a infecção primária quando a imunossupressão atingir elevados níveis, ou seja, nos primeiros 3 meses pós-transplante.<sup>9</sup> O segundo pico de incidência ocorre anos após o transplante (DLPT tardia), podendo ser 1 a 5 anos após.<sup>10</sup>

A infecção primária pelo EBV após o transplante de órgãos sólidos é um fator de risco de DLPT pós-transplante. Além deste, tem-se outros fatores de risco para desenvolver o quadro de DLPT, como a baixa faixa etária ao transplante, tipo de órgão transplantado e o esquema de imunossupressão utilizado, bem como a intensidade do mesmo.

A incidência de DLPT em crianças após transplante de órgãos sólidos varia de acordo com o órgão transplantado, sendo a do fígado 10%.<sup>11</sup> O tipo de transplante pode também influenciar o prognóstico de pacientes que desenvolvem DLPT. No transplante hepático em pacientes pediátricos há mortalidade relatada em 44%.<sup>12</sup>

Pela íntima relação da EBV com a DLPT o monitoramento da carga viral durante os pós transplante foi associada a uma redução da incidência de DLPT, pois permite retirada ou diminuição da imunossupressão precocemente diminuindo a taxa de mortalidade para 10%-20%.<sup>13</sup>

A infecção por CMV é considerada fator de risco para DLPT, contribuindo com a imunossupressão do paciente. A co-infecção por CMV e EBV diminui a frequência de células Natural-Killer, dificultando o controle do EBV em crianças imunossuprimidas com DLPT.<sup>5</sup>

Alguns estudos mostram que a sorologia para CMV positiva prévia ao transplante é um fator protetor para o desenvolvimento de DLPT. A soropositividade para CMV continuou a ser um fator de proteção independente para doença linfoproliferativa, isto é, reduz em 76% a chance de desenvolver DLPT.<sup>5</sup>

Nesse contexto, os estudos retrospectivos podem ser de grande auxílio para o entendimento sobre a prevalência e os aspectos epidemiológicos relativos ao desenvolvimento das doenças linfoproliferativas pós transplante hepático em pacientes pediátricos. O conhecimento acerca dos fatores de risco dessa patologia pode contribuir para o diagnóstico precoce e conseqüente melhora no prognóstico e diminuição da taxa de mortalidade nesse grupo populacional.

A literatura médica nacional ainda é bastante escassa no que diz respeito aos estudos relacionando a infecção por CMV e EBV no desenvolvimento de doenças linfoproliferativas pós transplante hepático pediátrico, apresentando a necessidade de mais pesquisas. As informações provenientes desses estudos poderão se constituir em ferramenta para o desenvolvimento de políticas de prevenção, diagnóstico e tratamento eficazes.

O objetivo principal deste estudo é avaliar a soropositividade para citomegalovírus e Epstein-barr vírus antes do transplante hepático bem como sua relação com doença linfoproliferativa. Além disso será realizada uma descrição clínica e laboratorial dos pacientes que desenvolveram PTLD.

## **II. JUSTIFICATIVA**

A Unidade de Transplante de Fígado do HUOC e o setor de hepatologia do IMIP, locais onde serão desenvolvido o estudo, são hospitais de referência em cuidados de pacientes transplantados em todo o estado de Pernambuco. A UTF apresenta em média 150 pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático. O serviço de hepatologia



pediátrica do IMIP também tem sua importância, uma vez que constitui um setor de seguimento desses pacientes pós transplante. Nos dois serviços solicita-se de rotina sorologia para EBV e CMV pré-transplante hepático. PCR para EBV e CMV são solicitados quando os pacientes apresentam sinais de infecção tais como febre, desconforto respiratório, diarreia, anorexia e astenia.

A sorologia para CMV e EBV negativas antes do transplante favorecem a primo-infecção no nos primeiros meses após o transplante hepático, já que neste período os pacientes apresentam maior nível de imunossupressão e constituem fatores de risco para DLPT. Dessa forma, avaliar a sorologia do receptor antes do transplante, o esquema de imunossupressão e dose a qual esses pacientes estão submetidos permitiria um monitoramento mais precoce e rigoroso.

Com isso, a pesquisa visa avaliar a sorologia para o citomegalovírus e EBV pré-transplante hepático bem como o PCR para CMV e EBV quando presentes, nos pacientes submetidos a transplante de fígado na idade pediátrica e naqueles que desenvolveram doenças linfoproliferativa. Ademais, os autores deste estudo percebem a necessidade de promover visibilidade ao assunto, tornando acessíveis e conhecidos os principais fatores que exercem influência nessa problemática, apresentando os dados obtidos e propondo soluções.

O estudo é viável, de baixo custo e não requer um tempo longo de coleta, visto que os pesquisadores e seus colaboradores podem coletar os dados facilmente no local do estudo. A pesquisa segue todas as exigências éticas e científicas fundamentais para estudos envolvendo seres humanos e só iniciará após a aprovação dos Comitês de Ética e Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) e do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), hospitais nos quais serão realizadas as coletas de dados.

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar sorologia para CMV e EBV antes do transplante hepático do receptor e doador e sua relação com doença linfoproliferativa pós-transplante hepático.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Avaliar idade, peso, sorologia para CMV e EBV antes do transplante e doença que motivou o transplante hepático.
- Avaliar sorologia para CMV e EBV do doador.

- Analisar a prevalência de doença linfoproliferativa pós-transplante hepático nos pacientes incluídos no estudo.
- Classificar a doença linfoproliferativa de acordo com os critérios para neoplasias originadas de tecido linfoide e hematológico propostos pela Organização Mundial de Saúde em 2016.
- Descrever o tratamento utilizado e resposta ao tratamento dos pacientes com DLPT.
- Avaliar rejeição hepática durante tratamento da DLPT e tempo de retorno da imunossupressão pós-tratamento.

## **IV. MÉTODOS**

**4.1. Desenho do estudo:** Trata-se de um estudo corte transversal, retrospectivo, de caráter descritivo-exploratório com abordagem quantitativa. A análise retrospectiva será realizada através da coleta de dados de prontuários de pacientes submetidos a transplante hepático e em acompanhamento no Hospital Universitário Oswaldo Cruz e Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. Os pacientes serão avaliados retrospectivamente a partir de dois momentos, primeiro no pré transplante em que será analisado os dados referentes a idade, peso, tipo de doador, se foi realizado sorologia para EBV e CMV. O segundo, pós transplante, quanto ao uso de imunossupressão, desenvolvimento de DLPT, PCR para EBV e CMV, classificação histológica do tumor, tratamento utilizado, tempo de retorno da imunossupressão pós tratamento da PTLT e rejeição do enxerto após DLPT.

**4.2. Local do estudo:** O estudo será realizado no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira e Hospital Universitário Oswaldo Cruz, ambos localizados na cidade do Recife, Pernambuco.

**4.3. Período do estudo:** Este estudo será realizado no período de setembro de 2022 a agosto de 2023.

**4.4. População alvo/ amostra do estudo:** Pacientes pediátricos submetidos a transplante hepático a partir do ano 2000 e que mantém acompanhamento no serviço de hepatologia pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira ou Hospital Universitário Oswaldo Cruz.

#### **4.5. Critérios de elegibilidade:**

**4.5.1. Critérios de inclusão:** Todos os pacientes com idade de zero a 18 anos submetidos a transplante hepático a partir do ano 2000 e que mantêm acompanhamento no serviço.

**4.5.2. Critérios de exclusão:** Pacientes que não possuem dados clínicos e laboratoriais suficientes necessários para pesquisa nos prontuários.

**4.6. Seleção dos participantes:** Será realizada a coleta de dados a partir dos prontuários dos pacientes. Os prontuários serão solicitados ao arquivo hospitalar e a análise será realizada entre os meses agosto e dezembro de 2022.

**4.7. Variáveis de análise:** Serão analisados gênero, idade ao transplante hepático, indicação do transplante, tipo de transplante (intervivos, cadáver), sorologia para EBV e para CMV pré transplante do doador e do receptor, imunossupressão utilizada, nível de imunossupressão, carga viral para EBV e para CMV e episódios de rejeição aguda de todos os pacientes pediátricos submetidos à transplante hepático no período de 2000 até 2023, bem como fatores de risco para DLPT.

**4.8. Processamento e análise de dados:** Os dados serão compilados em planilhas de Excel para Windows na versão 2016 para posteriormente serem analisados pelo software SPSS versão 25 (Statistical 10 Package for the Social Sciences, versão 25).

**4.9. Aspectos Éticos e Conflitos de interesse:** O presente estudo atenderá às recomendações para pesquisa em seres humanos, priorizando a dignidade, a autonomia, a não maleficência, beneficência e a proteção aos sujeitos de pesquisa, e atenderá à resolução 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Essa pesquisa apresenta riscos mínimos, tais como perda de confidencialidade e extravio de prontuários. Porém, os pesquisadores se comprometem e assinam termo de confidencialidade encaminhado ao Comitê de Ética. Com relação aos benefícios, o paciente terá acesso aos resultados da pesquisa que contribuirá cientificamente com informações sobre fatores impactantes na sobrevida de pacientes pediátricos pós transplante hepático, contribuindo para a melhora das condutas médicas e nos cuidados com os pacientes. O projeto será submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira e do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, e terá início após a aprovação. Os participantes só irão participar da pesquisa após a concordância do Termo

De Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice 1) e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (apêndice 2).

## V. ORÇAMENTO

<b>Item</b>	<b>Valor unitário (R\$)</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Total – (R\$)</b>	<b>Justificativa</b>
Capital				
1.1 Equipamentos permanentes				
Computador	2.600,00	01	2.600,00	Exportação do banco
Subtotal			2.600,00	
1.2 Material de consumo				
Resma de folha A4	20,00	01	20,00	Impressão de dados
Caneta	2,00	10	20,00	Preenchimento de informações
Cartucho de tinta para impressora	130,00	02	260,00	Impressão dos dados
Subtotal			300,00	
Valor			2900,00	

## VI. CRONOGRAMA

Segue abaixo o cronograma previsto para o estudo:

ANO/MÊS ATIVIDADE	2022				2023							
	09	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8
Comitê de ética*	X	X										
Revisão de literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Coleta dos dados			X	X	X	X	X	X				
Digitação dos dados							X	X	X			
Revisão e análise dos dados									X	X	X	
Elaboração do artigo científico										X	X	X
Revisão do artigo e submissão para publicação											X	X
Apresentação na Jornada de Iniciação Científica do IMIP em setembro 2022												

\*Projeto será submetido ao CEP do IMIP e do HUOC no mês de setembro e outubro de 2022.

## VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Orjuela MA, Alobeid B, Liu X, et al. CD20 expression predicts survival in paediatric post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) following solid organ transplantation. *Br J Haematol.* 2011;152:733-742.)
2. Feng S, Buell JF, Chari RS, DiMaio JM, Hanto DW (2003) Tumors and transplantation: the 2003 third annual ASTS state-of-the-art winter symposium. *Am J Transpl* 3(12):1481–1487.
3. Boubenider S, Hiesse C, Goupy C, Kriaa F, Marchand S, Charpentier B (1997) Incidence and consequences of post-transplantation lymphoproliferative disorders. *J Nephrol* 10(3):136–145).
4. Peters AC, Akinwumi MS, Cervera C, et al. The changing epidemiology of posttransplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients over 30 years: a single-centre experience. *Transplantation.* 2018;102(9):1553-1562.
5. Éboli, LPCB, Tannuri, ACA, Tannuri, U. Seropositivity for cytomegalovirus and PCR-EBV monitoring: Protective factors for posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplant. *Pediatr Transplant.* 2022; 00:e14226. doi:10.1111/petr.14226
6. Holmes RD, Sokol RJ. Epstein-Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Transplant.* 2002;6:456-464.) (Taylor AL, Marcus R, Bradley JA (2005) Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 56(1):155–167).
7. Taylor AL, Marcus R, Bradley JA (2005) Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 56(1):155–167.
8. Shannon-Lowe C, Rickinson A, Bell A. Epstein-Barr virus associated lymphomas. *Phil Trans.* 2017;372:20160271.)
9. Sokal EM, Antunes H, Beguin C, et al. Early signs and risk factors for the increased incidence of Epstein-Barr virus-related posttransplant lymphoproliferative diseases in pediatric liver transplant recipients treated with tacrolimus, *Transplantation* 1997; 64: 1438-1442.
10. Bingle MA, Feingold B, Miller SA, Quivers E, Michaels MG, Green M, Wadowsky RM, Rowe DT, Webber SA. Chronic high Epstein-Barr viral load state and risk for late-onset posttransplant lymphoproliferative disease/lymphoma in children. *American Journal of Transplantation* 2008; 8: 442-445).

11. Dror Y, Greenberg M, Taylor G, Superina R, et al. Lymphoproliferative disorders after organ transplantation in children. *Transplantation* 1999; 67: 990-998.
12. Collins MH, Montone KT, Leahey RL, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease in children. *Pediatr Transpl* 2001; 5: 250-257.
13. Hsu C-T, Chang M-H, Ho M-C, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disease in pediatric liver recipients in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2019;118:1537-1545.

## VIII. APÊNDICE 1:

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

(PARA RESPONSÁVEL LEGAL PELO MENOR DE 18 ANOS–Resolução 510/16)

Seu (sua) filho (a) está sendo convidado(a) a participar da pesquisa AVALIAÇÃO DE INFECÇÃO POR CMV E EBV NA DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO – UM ESTUDO RETROSPECTIVO porque foi atendido (a) ou está sendo atendido (a) ou trabalha nesta instituição. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências da sua participação. Este é o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores explicações. Caso prefira, converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, deve entrar em contato com o pesquisador responsável. Após receber todas as informações e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento, rubricando e/ou assinando em todas as páginas deste Termo, em duas vias (uma ficará com o pesquisador responsável e a outra, ficará com você, participante desta pesquisa), caso queira participar.

#### **PROPÓSITO DA PESQUISA**

Avaliar sorologia para CMV e EBV antes do transplante hepático do receptor e doador e sua relação com doença linfoproliferativa pós-transplante hepático.

#### **PROCEDIMENTOS DA PESQUISA**

Será realizada uma análise retrospectiva através de uma análise de prontuários médicos pediátricos submetidos a transplante hepático e em acompanhamento no Hospital Universitário Oswaldo Cruz e Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

Se você concordar, os pesquisadores responsáveis por esta pesquisa consultarão seus dados clínicos e laboratoriais que se encontram no prontuário do(a) seu(sua) filho(a).

Os dados coletados no prontuário serão mantidos em sigilo e confidencialidade.



## **BENEFÍCIOS**

O paciente terá acesso aos resultados da pesquisa que contribuirá cientificamente com informações sobre fatores impactantes na sobrevida de pacientes pediátricos pós transplante hepático, contribuindo para a melhora das condutas médicas e nos cuidados com os pacientes. Além disso, o presente estudo contribuirá para a comunidade científica

## **RISCOS**

Essa pesquisa apresenta riscos mínimos, tais como perda de confidencialidade e extravio de prontuários.

Os participantes garantem confidencialidade e sigilo das informações presentes. Caso aconteça algo errado ou você possua alguma dúvida, pode entrar em contato com algum dos pesquisadores através dos telefones Daniel Oliveira Araújo (81 997242097) Gabriel de Moraes Ramos Borba (81 99143-3656) ou Marina Tinoco de Araujo Rocha (81 99900 1705). Pode ser ligação pode ser feita a cobrar.

## **CUSTO**

Essa pesquisa não acarretará custos caso o Sr. (a) aceite participar.

## **CONFIDENCIALIDADE**

Caso o Sr. (a) aceite participar dessa pesquisa, as informações sobre a saúde e dados pessoais do(a) seu(sua) filho(a) serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Os dados só serão utilizados para fins de pesquisa e somente os pesquisadores já informados terão acesso a eles.

## **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA**

Você tem plena liberdade em recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer momento, em qualquer fase da pesquisa, sem prejuízo ou penalização alguma, conforme a Resolução CNS 510 de 2016, Artigo 17, Inciso III e a Resolução CNS 466 de 2012, Artigo IV.3 item d).

## **ACESSO AOS RESULTADOS DA PESQUISA**

Você pode ter acesso a qualquer resultado relacionado à pesquisa e se tiver interesse, poderá receber uma cópia destes resultados.

## **GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS**

A pessoa responsável pela obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente ao mesmo o conteúdo das informações e se coloca à disposição para responder as suas perguntas sempre que você tiver novas dúvidas.

Garantimos o seu acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue ou entre em contato com a Dra Lígia Patrícia de Carvalho Batista Éboli, no telefone (081) 97100-6676, email: lipcbs@gmail.com, a qualquer horário. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEP) do IMIP e do HUOC. Caso você tenha alguma consideração ou dúvida sobre a pesquisa, entre em contato com esses comitês, que objetivam defender os interesses dos participantes da pesquisa, respeitando seus direitos e contribuindo para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas. O CEP-IMIP está situado à Rua dos Coelhoos, nº 300, Boa Vista. Diretoria de Pesquisa do IMIP, Prédio Administrativo Orlando Onofre, 1º Andar tel: (81) 2122-4756 – Email: comitedeetica@imip.org.br. O CEP/IMIP funciona de 2ª a 6ª feira, nos seguintes horários: 07:00 às 11:30 h e 13:30 às 16:00h. O CEP do HUOC está localizado na Rua Arnóbio Marques, 310, Santo Amaro, Recife/PE (1º andar do Pavilhão Ovídio Montenegro – POM do HUOC). Fone: (81) 3184.1271 e-mail: cep\_huoc.procape@upe.br. Atendimento ao público: segunda a sexta-feira - 08 às 16h. O Termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com o participante e a outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

## **CONSENTIMENTO**

Li as informações acima e entendi o propósito do estudo. Ficaram claros para mim quais são os procedimentos a serem realizados, os riscos, os benefícios e a garantia de esclarecimentos permanentes. Entendi também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e que minhas dúvidas serão explicadas a qualquer tempo. Entendo que meu nome não será publicado e será assegurado o meu anonimato. Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e sei que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o andamento da pesquisa, sem prejuízo ou penalização alguma.

Eu, por intermédio deste, (  ) CONCORDO, dou livremente meu consentimento para participar desta pesquisa. (  ) NÃO CONCORDO.

---

**Nome e Assinatura do Participante da Pesquisa**

---

 / /  
**Data**

---

**Nome e Assinatura da Testemunha Imparcial**

---

 / /  
**Data**

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao participante de pesquisa acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo.

---

**Nome e Assinatura do Responsável pela Obtenção do Termo**

---

 / /  
**Data**

---

**Rubrica do Participante da Pesquisa**

---

**Rubrica do Pesquisador**

Impressão digital  
(opcional)

## **APÊNDICE II**

### **TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Participantes de oito anos a menores de 18 anos de idade)

Você está sendo convidado(a) para participar da pesquisa **AValiação de Infecção por CMV e EBV na Doença Linfoproliferativa Pós-Transplante Hepático Pediátrico – Um Estudo Retrospectivo**.

Seus pais permitiram que você participe. Queremos determinar a relação entre o diâmetro da veia porta com a maior incidência de complicações pós transplante hepático pediátrico. As crianças e adolescentes que irão participar desta pesquisa têm de 0 a 18 anos de idade. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir. A pesquisa será feita no/a IMIP ou no HUOC. Para isso, será usado/a o seu prontuário que se encontra sob responsabilidade do respectivo hospital. Se você deixar, a gente, Daniel Oliveira Araújo, Gabriel de Moraes Ramos Borba e Marina Tinoco de Araújo Rocha, vai olhar o que está escrito no seu prontuário, mas será um segredo, não vamos dizer a ninguém.

#### **RISCOS**

Essa pesquisa apresenta riscos mínimos, tais como perda de confidencialidade e extravio de prontuários. Para garantir que isso não ocorra, os pesquisadores só utilizarão suas informações médicas após o anonimato dos seus dados pessoais (não iremos dizer seu nome para outras pessoas) e os prontuários serão pegos e devolvidos no mesmo dia ao setor responsável. Caso aconteça algo errado ou você possua alguma dúvida, peça aos seus pais para entrarem em contato com algum dos pesquisadores através dos telefones Daniel Oliveira Araújo (81 997242097), Gabriel de Moraes Ramos Borba (81 991433656) ou Marina Tinoco de Araújo Rocha (81 99900 1705). Pode ser realizado ligações a cobrar.

#### **BENEFÍCIOS**

O paciente terá acesso aos resultados da pesquisa que contribuirá cientificamente com informações sobre fatores impactantes na sobrevivência de pacientes pediátricos pós transplante hepático, contribuindo para a melhora das condutas médicas e nos cuidados com os pacientes. Além disso, o presente estudo contribuirá para a comunidade científica. Seus pais não precisam pagar nada para que você participe desta pesquisa. Ninguém vai saber que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as

informações que você nos der. Quando a pesquisa terminar os resultados vão aparecer em periódicos científicos e apresentações clínicas, mas sem mostrar o seu nome. Se você não quiser mais participar da pesquisa, você tem todo o direito, pode se recusar e sair a qualquer momento que nada vai acontecer e ninguém vai ficar chateado com você.

### **CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO**

Eu \_\_\_\_\_ aceito participar da pesquisa AVALIAÇÃO DE INFECÇÃO POR CMV E EBV NA DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO – UM ESTUDO RETROSPECTIVO. Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar com raiva de mim. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma via deste termo de assentimento, li e concordo em participar da pesquisa.

Recife/PE, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

---

Assinatura do menor.

Assinatura do pesquisador