

CITOMEGALOVIROSE NEONATAL

Elaborado em 07/12/2011.

¹ Durval Batista Palhares & ² Paula Cristhina Niz Xavier

¹ Pediatra, Neonatologista, Professor Titular Pediatria/FAMED/UFMS;

² Farmacêutica, Mestre em Ciência da Saúde, Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na região Centro-Oeste (UFMS)

Introdução:

Citomegalovírus (CMV) é um vírus que comumente infecta pessoas de todas as idades, raças e grupos étnicos, pessoas de diferentes contextos socioeconômicos, culturais e geográficos. Embora a maioria das infecções por CMV são assintomáticas ou causam doenças leves, em recém-nascidos e crianças imunodeprimidas, o vírus pode causar doença grave¹.

1. Virologia:

CMV é um membro da família Herpesvirus, juntamente com Epstein-Barr (EBV); vírus herpes simplex (HSV) 1 e 2; vírus varicela-zoster (VZV) e herpesvírus humano (HHV) -6, -7, e -8. Esses vírus apresentam todas as propriedades de ação, incluindo um genoma de DNA de fita dupla, um capsídeo e um envelope viral². Esses vírus também apresentam propriedades biológicas de latência e reativação, que causam infecções recorrentes.

2. Epidemiologia e transmissão:

Estudos soro epidemiológicos mostraram que a prevalência de anticorpos para CMV é influenciada pela idade, posição geográfica, cultura, estado socioeconômico e práticas de educação infantil. Em países desenvolvidos, como Estados Unidos e Reino Unido, 60 a 80% da população adulta serão infectados pelo CMV na vida adulta. Durante o período de infecção, o CMV, como outros vírus, é liberado através de diversos exsudatos, como: urina, fezes, sangue, sêmen, excreção cervical, saliva, leite materno e lágrima ³.

No Brasil, estudos têm demonstrado prevalência de anticorpos IgG para CMV em gestantes na ordem de 65.5% a 92% ³ e alta incidência da infecção congênita a CMV devido a transmissão materno-fetal que pode ocorrer após a infecção primária ou recorrente ⁴.

3. Infecção congênita:

A infecção causada pelo citomegalovírus, também conhecida como doença de inclusão citomagalica é adquirida intra-útero por via transplacentária, diferente da perinatal que, acontece durante a passagem pelo canal de parto infectado ou pelo aleitamento.

A infecção ocorre em aproximadamente 0.2 a 2.5% dos recém-nascidos. A maioria é assintomática quando apenas 10 a 15% mostram-se com sintomas ao nascimento. Nos recém-nascidos gravemente infectados, a mortalidade pode chegar a 30% ². A transmissão pode ocorrer durante o parto, o aleitamento materno ou por transfusão sanguínea ^{5,6}. Em estudos feitos por Santos *et al.*, 2000⁴, dos 292 recém nascidos estudados, 20 (6,8%) foram positivos na urina durante a primeira semana de vida, indicando infecção congênita.

4. Manifestações Clínicas:

Os sinais clínicos mais frequentes são petéquias (76%), icterícia e hepatomegalia (60%). Os sinais neurológicos não são específicos em 53% dos casos, observando-se microcefalia, podendo os recém-nascidos apresentar quadro de hipotonia com sonolência (27%), dificuldade de sucção (19%), espasticidade, hemiparesia ou convulsões (7%)⁷. Outros sinais

também podem ser observados como: Coriorretinite, problemas pulmonares, esplenomegalia e baixo peso ao nascimento.

5. Prognóstico:

Lactentes infectados podem apresentar sequelas, como surdez neuro-sensorial, que é mais frequente, atingindo 57%. Esta alteração torna-se clinicamente aparente nos três primeiros anos de vida. Por esse motivo, devem ser efetuados exames audiométricos e avaliações do desenvolvimento periódicos, independente da infecção ser ou não assintomática ^{8,9,10,11}.

Até 90% das crianças que têm sintomas de infecção pelo CMV ao nascimento apresentarão anormalidades no decorrer de sua existência. Apenas 5 – 10% das crianças sem sintomas terão esses problemas⁷.

Quanto mais precoce a transmissão da infecção da mãe para o feto, pior é o prognóstico e maior a chance de malformações (MF) graves ¹².

Sequelas Neurológicas:

A infecção pelo CMV pode desenvolver-se em algum estágio da gravidez e pode continuar após o nascimento. Crianças com infecção congênita pelo CMV têm vários envoltimentos cerebrais, assim como outros órgãos. A Infecção durante o pré-natal frequentemente causa necrose do tecido cerebral, especialmente das paredes dos ventrículos laterais. Calcificações de áreas necróticas podem ser detectadas por imagem. Infecção durante o primeiro trimestre pode desenvolver o processo de migração neuronal, causando microcefalia e displasia cortical. Em alguns casos, a infecção por CMV fetal, destrói grande parte do cérebro causando encefalia ou esquizoencefalia, ocasionada por isquemia induzida pela infecção. Dentre as sequelas neurológicas pode-se observar calcificações cerebrais periventriculares ^{13,14,15,16}.

6. Diagnóstico:

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo CMV pode ser feito por diferentes métodos, que incluem:

- exame direto de amostras (por microscopia eletrônica, demonstração de células com corpúsculos característicos e detecção de antígenos ou DNA viral).
- isolamento viral em culturas celulares ¹⁷.
- Sorologia.

No Brasil, os estudos têm demonstrado uma prevalência de anticorpos IgG para CMV em gestantes na ordem de 66,5% a 92% ⁶.

O fator agravante é que os testes por sorologias podem ser falhos em 50% dos casos de infecção aguda ¹⁸ ou se houver a necessidade de se diferenciar uma infecção primária de uma reinfecção ou reativação pelo CMV sugere-se utilização de técnicas rápidas, sensíveis e específicas para o diagnóstico.

- Exames de Biologia molecular: A detecção de ácido nucléico viral pela reação em cadeia da Polimerase (amplificação do DNA viral) em espécimes clínicos (amostras de sangue, urina, saliva, líquido, etc.) tem permitido definir diferentes diagnósticos ^{4, 18}. Nos últimos anos, a reação em cadeia da polimerase (PCR) vem sendo amplamente utilizada na detecção genômica de CMV, possuindo sensibilidade superior a outros métodos usualmente utilizados.

Tal metodologia pode oferecer resultados qualitativos e quantitativos, apresentando maior flexibilidade como os materiais em teste, permitindo armazenar amostras a -20°C até o processamento, e a possibilidade de repetir os testes em casos de resultados duvidosos, devido a utilização de pequenos volumes do material clínico ⁴. Na PCR, a utilização de sangue, urina ou saliva pode vir a se tornar “padrão ouro” no diagnóstico tardio da infecção congênita de CMV, dados as suas vantagens em relação aos métodos clássicos de diagnóstico desta situação ¹⁹. Um estudo em andamento na Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, foi observado até o presente momento em 500 amostras de urina coletadas de recém-nascidos internados em UTI neonatal, feito por reação em cadeia da polimerase, quando em 1% de urinas se identificou presença de DNA de CMV(dados a serem publicados).

- Líquor: Em casos de Meningoencefalite ou outras alterações neurológicas; a PCR pode ser realizada no líquido com sensibilidade que varia de 80 a 92% e especificidade de 98%. Quantidade requerida para análise é de 1,0 mL.

É importante estabelecer parâmetros de coleta do líquido, líquido amniótico e lavado brônquico alveolar enviando-os ao laboratório sob condições adequadas de refrigeração, acondicionados em frasco estéril, de preferência no mesmo dia ou no máximo no dia seguinte, garantindo a integridade das amostras.

Alterações observadas no líquido em casos de meningoencefalite: a infecção viral da aracnóide e do líquido causa pleocitose mononuclear com valores de proteína e glicose normal. Esta síndrome é chamada de meningite asséptica, por não isolar bactérias, sendo os agentes causadores mais frequentes, os enterovirus ¹⁹.

- Exames de imagem: Em exames tomográficos podem ser observadas calcificações cerebrais (77%), ou outras alterações, tais como dilatação ventricular, atrofia cortical ou anomalias da substância branca ²⁰.

7.Tratamento:

Crianças que apresentam sintomas clínicos compatíveis com infecção por CMV deverão ser periodicamente avaliadas quanto à audição e visão, na intenção de prevenir perda auditiva e alterações no desenvolvimento²⁰.

Há evidência que recém-nascidos com clínica de CMV, em uso de ganciclovir pode prevenir perda auditiva e alterações no desenvolvimento, bem como a melhora em quadros de hepatite colestática ¹⁶.

Durante esse tratamento também é importante monitorar a contagem de leucócitos e neutrófilos absolutos. Essas alterações são droga-dependente e, muitas vezes, há necessidade de suspensão da medicação ^{22,23}. Pacientes em tratamento com ganciclovir podem apresentar tremores, alterações no local da infusão (flebite), assim como outros sintomas colaterais como: náuseas, vômitos, erupção cutânea e febre.

A dose do ganciclovir é de 10mg/Kg/dia dividido em duas doses administradas por via endovenosa por 2 a 4 semanas durante 60 minutos ²²

de acordo com a gravidade da doença. Atualmente pesquisadores sugerem menor tempo de tratamento na remissão da doença com ganciclovir EV seguidos por valganciclovir oral na dose de 15 a 18mg/Kg dose única diária (USA), indicado no tratamento e profilaxia da retinite por CMV e pacientes imunodeprimidos²³.

Comércio: Ganciclovir é um nucleosídeo sintético análogo da 2'-desoxiguanina, que inibe a replicação dos herpes vírus, tanto *in vitro* como *in vivo*. Cymevene®, ampolas contendo substância seca equivalente a 500 mg de ganciclovir e aproximadamente 45 mg (2 mEq) de sódio.

Foi observado que pacientes com hepatite colestática têm melhorado os níveis de bilirrubina direta, AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase), GGT, (Gama glutamil transpeptidase) e FAL (fosfatase alcalina) com o uso de ganciclovir. Além do ganciclovir, outro fármaco utilizado para tratamento de imunocomprometidos, o foscarnet, que reduz a replicação viral por inibir a enzima DNA viral polimerase^{16,24}.

Referências:

1. Demmler-Harrison, GJ. Cytomegalovirus. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2009. p. 2022.
2. Kapranos N, Petrakou E, Anastasiadou C, Kotronias D. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in the semen of men attending an infertility clinic. Fertil Steril. 2003; 79(3): 1566 - 1570.
3. Santos DVV, Souza MMR, Gonçalves SHL, Cotta ACS, Melo LAO, Andrade GMQ, *et al.* Congenital cytomegalovirus infection in a neonatal intensive care unit in Brazil evaluated by PCR and association with perinatal aspects. Rev Inst Med trop S Paulo 2000; 42(3): 129-132.
4. Medeiros RLF, Lemos JAR, Assis MFL, Jesus IM, Santos ECO. Detecção do citomegalovírus humano em doadores de sangue através de PCR em tempo real. Cad. Saúde Colet 2007; 15(3): 393 – 400.
5. Margotto PR. Incidence and clinical manifestations of breast milk-cytomegalovirus infection in low birth weight in newborns. J Perinatol 2005; 25:299-303.
6. Figueiró-Filho EA, Senefonte FRA, Lopes AHA, Morais OO, Souza Júnior VG, Maia TL, *et al.* Toxoplasmose aguda: estudo da frequência, taxa de transmissão vertical e relação entre os testes diagnósticos

- materno-fetais em gestantes em estado da Região Centro-Oeste do Brasil. Rev. Bras. Ginecol. Obstet 2005; 27(8): 442-9.
7. Kaneshiro NK. Congenital cytomegalovirus MedlinePlusClinical,2011; <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001343.htm>
 8. Ogawa H, Suzutani T, Baba Y, Koyano S, Nozawa N, Ishibashi K, *et al.* Etiology of severe sensorineural hearing loss in children: independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. J Infect Dis 2007; 195: 782–788
 9. Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF, *et al.* Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. J Pediatr 2006; 148: 332–336.
 10. Engman ML, Malm G, Engstrom L, Petersson K, Karltorp E, Tear Fahnehjelm K, *et al.* Congenital CMV infection: Prevalence in newborns and the impact on hearing deficit. Scand J Infect Dis 2008; 40(11):935-42.
 11. Stehel EK, Shoup AG, Owen KE, Jackson GL, Sendelbach DM, Boney LF, Sánchez PJ, *et al.* Newborn hearing screening and detection of congenital cytomegalovirus infection. Pediatrics 2008; 121(5): 970-975.
 12. Miura CS, Miura E, Mombach AB, Chesky M. The prevalence of congenital cytomegalovirus infection in newborn infants at na intensive care unit in a public hospital. J Pediatr (Rio J). 2006; 82:46-50.
 13. _____ .Infections the nervous System. Disponível em: 02/11/2011. <http://kr.blog.yahoo.com/crygene/438.html?p=3&pm=l&tc=38&tt=1254797873>.
 14. Agamanolis, D. P. Neuropathology. Viral Diseases of the Nervous System-General Principles. Akron: 2011. Cap. 5.
 15. Linari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L, Guerra B, *et al.* Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. Pediatrics 2005; 117(1):76-83.
 16. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, *et al.* Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. J Pediatr. 2003 Jul;143(1):16-25.
 17. Yamamoto MA, Aquino VH, Figueiredo LTM, Mussi-Pinhata MM. Diagnóstico de infecção congênita e perinatal por citomegalovírus utilizando a reação em cadeia da polimerase. Rev. Soc. Bras. Med. Trop 1998. 31(1):19-26.
 18. Zanconeta AM, Sampaio PRL, Gomes CM, Peixoto GP, Garrido AG, Costa MA, Motta LDC, *et al.* Cytomegalovirus infection pregnancy: to screen or not to screen? Rev Para Med 2005; 19(2): 71-6.
 19. Mello RO, Machado ABP, Senger MB, Corrêa MCM, Júnior LC, Turra G, Souza CFM, *et al.* Comparison between qualitative polymerase chain reaction and PP65 antigenia for the diagnosis of cytomegalovirus infection in immunosuppressed patients. Rev HCPA 2008; 28(1):16-20.
 20. Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. Reprod Toxicol 2006; 21:399.
 21. Ozkan TB, Mistik R, Dikici B, Nazlioglu HO. Antiviral therapy in neonatal cholestatic cytomegalovirus hepatitis. BMC Gastroenterology 2007; 7: 9.

22. Caldés A, Gil-Vernet S, Armendariz Y, Colom H, Pou L, Niubó J, *et al.* Sequential treatment of cytomegalovirus infection or disease with a short course of intravenous ganciclovir followed by oral valganciclovir: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Transpl Infect Dis* 2010 Jun;12(3):204-12.
23. Yousfi MM, Douglas DD. Other Hepatitis Viruses. In: Zakim, Boyer, editor. *Hepatology*. 4. Philadelphia: Saunders; 2003. pp. 1063–1072.
24. Rosenthal P. Neonatal Hepatitis and Congenital Infections. In: Suchy F, editor. *Liver Disease in Children*. 2. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2001. pp. 239–252.