



INFECÇÃO PELO CITOMEGALOVÍRUS

Rotinas Assistenciais da Maternidade-Escola
da Universidade Federal do Rio de Janeiro

- A infecção pelo citomegalovírus pode ocorrer antes, durante ou após o nascimento.
- Tipos de transmissão do CMV de acordo com o momento da ocorrência:
 - Congênita ou intrauterina.
 - Perinatal:
 - intraparto.
 - pós-natal precoce.
- É chamada de infecção intraparto a que ocorre pela exposição à secreção cervical no canal de parto, e de pós-natal precoce a que se dá por meio do leite materno ou transfusão de sangue de doadores soropositivos para o CMV.
- A diferenciação entre infecção congênita e perinatal tem importância do ponto de vista de prognóstico e de delineamento do seguimento das crianças em longo prazo.

TÉCNICAS LABORATORIAIS PARA DIAGNÓSTICO

Basicamente, são três as técnicas laboratoriais utilizadas para pesquisa de infecção pelo CMV:

- Isolamento viral em cultura de fibroblastos humanos.
- Detecção do DNA viral pela reação em cadeia da polimerase (PCR).
- Testes sorológicos.
 - IgM anti-CMV.
 - IgG anti-CMV.

A detecção do DNA viral pela PCR na urina ou na saliva é um método alternativo e rápido, com sensibilidade e especificidade semelhantes as do isolamento viral. A PCR apresenta algumas vantagens sobre o isolamento viral, como a rapidez da obtenção do resultado (em menos de 24 horas) e a possibilidade de congelamento e armazenamento das amostras a serem testadas.

DIAGNÓSTICO MATERNO

- A demonstração de soroconversão durante a gestação (intervalo entre dois exames maior que quatro semanas) confirma a infecção primária materna pelo CMV. Para tanto, é necessário que a primeira amostra seja negativa e a segunda positiva para a detecção de anticorpos IgM e IgG anti-CMV. Apesar da presença de IgM anti-CMV sugerir a ocorrência de infecção recente, esses anticorpos podem persistir até seis meses, podendo significar infecção recente, ou que ocorreu semanas a meses antes da concepção. A identificação de elevação de títulos de IgG e/ou a detecção de IgM também pode ocorrer na presença de infecção recorrente.
- A detecção de anticorpos IgG e IgM anti-CMV não define a ocorrência de infecção primária gestacional ou maior risco de transmissão fetal.

INFECÇÃO CONGÊNITA

São os seguintes os sinais clínicos mais frequentemente observados na infecção congênita por CMV:

- Restrição do crescimento intrauterino.
- Petéquias.
- Hepatoesplenomegalia.
- Icterícia associada à colestase.
- Hiperbilirrubinemia direta.
- Microcefalia.
- Calcificações periventriculares.
- Trombocitopenia.
- Aminotransferases séricas aumentadas.
- Perda auditiva neurossensorial.

DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO CONGÊNITA E PERINATAL

- A presença do CMV na urina (virúria) e/ou na saliva do RN nas primeiras 3 semanas de vida, detectada por isolamento viral ou por identificação de DNA viral pela PCR, é considerada marcador definitivo de infecção congênita pelo CMV. Urina e saliva são as amostras clínicas ideais para o diagnóstico de infecção congênita pelo CMV por conterem grandes quantidades do vírus ao nascimento em praticamente 100% das crianças infectadas.
- A ausência do vírus na saliva e/ou na urina do nascimento até 2 a 3 semanas de vida exclui o diagnóstico de infecção congênita. A detecção do vírus a partir da quarta até 12 a semana de vida indica infecção adquirida no período perinatal ou pós-natal precoce.

AVALIAÇÃO CLÍNICA E EXAMES COMPLEMENTARES PARA CRIANÇAS COM INFECÇÃO CONGÊNITA PELO CMV

Avaliação clínica

- Peso, comprimento e perímetro cefálico
- Hepatimetria e tamanho do baço
- Fundoscopia ocular ao nascimento e com 12 e 60 meses

Avaliação auditiva

- Otoemissões acústicas
- Potencial evocado da audição (BERA) ao nascimento, com 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses. A partir dessa idade, audiometria infantil condicionada a cada 6 meses até 6 anos de idade

Exames de imagem do SNC

- Tomografia computadorizada de crânio ao nascimento e, se alterada, repetir de acordo com a necessidade clínic

Exames complementares

- Hemograma completo com contagem de plaquetas
- Bilirrubina total e frações
- Transaminases séricas
- Exame líquido: celularidade, proteinorraquia, glicorraquia e pesquisa do DNA do CMV

O envolvimento do sistema nervoso central deve ser avaliado com especial atenção. A tomografia computadorizada de crânio deve ser realizada, sempre que possível, em todas as crianças com infecção congênita por CMV, mesmo naquelas assintomáticas. Os achados anormais frequentemente observados em crianças sintomáticas são calcificações e/ou cistos periventriculares, áreas de gliose, vasculite, ventriculomegalia (raramente causando hidrocefalia), distúrbios na migração neuronal e, em casos mais graves, atrofia cortical, porencefalia e hidranencefalia. Radiografias de crânio ou exames ultrassonográficos não são recomendados, pela baixa sensibilidade para visualização dessas alterações.

INDICAÇÕES DO USO DOS ANTIVIRAIS PARA TRATAMENTO DA INFECÇÃO CONGÊNITA OU PERINATAL

- Até o momento, ganciclovir e sua pró-droga valganciclovir são os dois antivirais licenciados para o tratamento da infecção pelo CMV. Entretanto, seu uso é limitado pela potencial toxicidade. A indução de neutropenia pode ser particularmente prejudicial para RN sintomáticos, porque alguns deles são prematuros e necessitam permanecer em unidades de terapia intensiva.
- Embora o tratamento da infecção congênita sintomática ainda seja motivo de debates, existem evidências de que o tratamento antiviral possa trazer benefícios em curto prazo nos quadros de síndrome *sepsis-like* viral, pneumonite e trombocitopenia grave refratária. Essas manifestações geralmente são encontrados nos RN gravemente enfermos. A estabilização ou melhora do prognóstico auditivo ao longo dos anos seria o objetivo principal do uso do antiviral, uma vez que a perda auditiva pode aparecer após o período neonatal ou se tornar progressivamente mais grave.
- A indicação atual do tratamento com ganciclovir em crianças com infecção congênita por CMV está restrita a casos selecionados, ou seja, RN com infecção confirmada, sintomáticos e com evidências de envolvimento do SNC (calcificações intracranianas, microcefalia, atrofia cortical, LCR anormal), alteração auditiva e/ou coriorretinite. Devem-se excluir outras etiologias de infecção congênita, especialmente sífilis e toxoplasmose, cujos sinais e sintomas podem ser semelhantes. O tratamento deve ser iniciado no período neonatal.

ESQUEMA DE TRATAMENTO PARA CITOMEGALVIROSE CONGÊNITA

Critérios de inclusão para tratamento:

- RN sintomáticos com evidências de envolvimento do SNC incluindo calcificações intracranianas, microcefalia, atrofia cortical, surdez neurosensorial, líquido anormal e coriorretinite
- RN com quadro de síndrome sepsis-like viral, pneumonite intersticial por CMV, excluídas outras etiologias
- Idade inferior a 1 mês na ocasião do diagnóstico

Administração da droga:

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

Contraindicações do uso da droga ou modificações da dose quando já estiver em uso:

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

Se essas alterações persistirem por mais de uma semana ou piorarem, a droga deverá ser suspensa até a normalização dos parâmetros laboratoriais

Controle laboratorial durante o tratamento:

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

LEITURA SUGERIDA

- BOPPANA, S. B. et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. **Pediatr. Infect. Dis.**, v.11, n.2, p.93-99, 1992.
- KIMBERLIN, D. W. et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. **J. Pediatr.**, v.143, n.1, p.16-25, 2003.
- ROSS, S. A.; BOPPANA, S. B. Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. **Semin. Pediatr. Infect. Dis.**, v.16, n.1, p.44-49, 2005.