

VÍRUS CITOMEGÁLICO HUMANO – CMV

Todos os autores são unânimes em considerar que a infecção citomegálica é, no recém-nascido, a infecção congénita mais comum. Das cerca de 110 000 crianças que nascem anualmente em Portugal cerca de 1% estarão infectadas o que leva a cerca de 1100 RN infectados dos quais 110 estarão doentes. Contudo a doença raramente é diagnosticada.

A prevalência de seropositividade varia de acordo com as condições sócio-económicas, idade e paridade da mulher. Em 1988 e 1993 num estudo realizado na maternidade do Hospital de Dona Estefânia concluiu-se que 85% da população de grávidas era seropositiva para o CMV. Uma percentagem semelhante era referida pelo Serviço de Imunohemoterapia do IPO de Lisboa. Passados 14 anos (2003-2006), na maternidade do Hospital de Dona Estefânia, a taxa de seropositivas encontrada é inferior – cerca de 58%. No 2º Inquérito Serológico Nacional em indivíduos com idade compreendida entre os 15 e os 44 anos, esta taxa variou entre 71% e 84%.

A taxa de seropositividade é um indicador importante sob o ponto de vista epidemiológico. A infecção congénita tem uma correlação positiva com a seropositividade na população em geral apesar da infecção em filhos de mães seropositivas ser sub diagnosticada por ser assintomática. Por outro lado, aumentando a população susceptível, a taxa de infecções primárias durante a gravidez pode aumentar, influenciando o número de infecções congénitas sintomáticas graves.

O vírus é endémico, não sazonal e específico da espécie humana. Como vírus herpes que é permanece latente no organismo após a primeira infecção o que condiciona a possibilidade de reactivação, podendo infectar fetos em gestações sucessivas. A diversidade antigénica condiciona ainda a possibilidade de re-infecção por estirpes diferentes.

A infecção pode ocorrer in utero dando origem a uma infecção congénita, ou na passagem pelo canal de parto infectado, dando então origem a uma infecção perinatal sendo esta última a mais frequente. Pode ocorrer ainda após o nascimento por ingestão de leite materno infectado. A aquisição da infecção por transfusão sanguínea é desprezível se as transfusões no período neonatal forem realizadas com sangue desleucocitado, uma medida que se admite seja universal nas unidades neonatais portuguesas.

A infecção fetal mais grave ocorre quando o primeiro contacto materno com o vírus





- ocorre durante a gestação. Em 40-55% dos casos existe passagem do vírus para o feto o que, associado ao facto de não haver IgG maternas, aumenta a possibilidade do RN vir a desenvolver doença grave. Os filhos de mães seropositivas também podem ser infectados mas a presença de IgG maternas protegem o feto tornando a infecção menos grave. Habitualmente são RN infectados mas assintomáticos.
-
- A frequência da infecção fetal é independente da idade gestacional contrariamente ao que acontece com as outras infecções congénitas, embora saibamos que a gravidade da doença é maior se a infecção fetal ocorrer na primeira metade da gestação.

No RN a doença manifesta-se como uma sépsis vírica, pneumonite, colite ou hepatite, afecção do sistema retículo endotelial e do SNC.

A sépsis vírica tem mortalidade elevada podendo chegar aos 30%.

De todos os vírus que podem afectar o feto, o CMV é o que mais frequentemente provoca atraso mental e constitui a primeira causa de surdez neurosensorial na criança. Esta surdez pode não ser detectada no rastreio audiológico universal porque é evolutiva, sendo detectada apenas na idade escolar. Existe também risco aumentado de cegueira cortical, atrofia óptica, cicatrizes da mácula e estrabismo.

Os problemas mais polémicos e controversos quando se fala de CMV são a utilidade do rastreio universal, as indicações para diagnóstico de infecção fetal, a terapêutica no RN e feto e a prevenção.

1 - Rastreio Universal

O rastreio pré-natal não tem qualquer utilidade e frequentemente é causa de problemas para o médico e para a grávida e família. Se a grávida for seronegativa não pode ser oferecida nenhuma protecção para evitar que ocorra infecção durante a gravidez. A prevenção primária e os cuidados de higiene devem ser universais durante a gravidez e não dependentes do estado serológico para um determinado agente infeccioso. Se, pelo contrário, for seropositiva pode

- ter um filho infectado embora assintomático. A haver rastreio, ele deve ser oferecido antes
- do início da gravidez e nunca no decorrer desta. A IgM do CMV é de longa duração, podendo
- mesmo ser positiva em gestações consecutivas. Pode por isso ser ainda positiva muito tempo
- depois de uma infecção primária ocorrida antes do início da gravidez. Se essa positividade for
- encontrada só no decurso da gestação, os problemas éticos, morais e psico-sociais que daí
- podem advir são potencialmente graves.

Com o rastreio pré concepcional desaparecem as considerações sobre os prós e os contras do rastreio durante a gravidez que durante anos fez parte dos programas das reuniões de perinatologia. Interessa-nos contudo manter as alegações dos defensores do “Não” pela clareza do raciocínio clínico. Alegam eles que a seropositividade não traduz imunidade; que, em populações de alta prevalência, as crianças infectadas são na sua maioria filhos de mães seropositivas; que a infecção fetal pode ocorrer em qualquer altura da gestação após a primo infecção materna; que o diagnóstico pré-natal (DPN) por PCR no LA é falível uma vez que se pode afirmar apenas que é negativo naquela amniocentese e a amniocentese não é uma técnica inócua que se possa repetir com frequência; que, para além de ser desconhecido o valor preditivo de um resultado negativo no LA há casos descritos de PCR no LA com resultado falso positivo. Terminam afirmando que muitas gestações de fetos saudáveis podem ser interrompidas com base num resultado de DPN falso positivo.

Esta posição tem como base a compreensão do que acontece na sequência da infecção materna. Durante a virémia a placenta é infectada; a seguir à infecção existe replicação viral e depois disseminação para o feto. Uma vez infectado o feto, vai haver replicação do vírus no epitélio tubular renal e o feto vai excretar o vírus pela urina. Pode por isso ser encontrado vírus no LA, a base para o diagnóstico de infecção fetal. É no entanto necessário dar tempo a que todo o processo ocorra: que haja virémia materna, que o vírus se instale na placenta e se replique, que haja disseminação para o feto e este adquira a infecção, que o vírus se replique no túbulo renal e que seja excretado na urina em quantidade para ser detectado no LA. Além disso é necessário que o feto produza urina suficiente, um processo que tem a ver com a idade de gestação. Por isso é que a amniocentese só deve ser realizada pelas 20 a 22 semanas, altura em que o feto começa a produzir urina em quantidade suficiente para excretar o vírus. Tudo isto pode levar pelo menos 7 semanas após a primo infecção materna, partindo do princípio que o processo é sequencial. À luz da actual legislação portuguesa a mãe teria que adquirir a infecção nas primeiras 15 semanas de gestação para ainda poder haver lugar a IMG. Pode contudo acontecer que a placenta não dissemine vírus na altura mas 3, 4 ou 8 semanas depois. Para o feto, o risco infeccioso começa nesse momento. Por todas estas razões pode acontecer que o resultado do DPN seja falso negativo.

2 - Diagnóstico Pré-natal

Por isso há autores que definem bem as condições em que se deve evoluir para um diagnóstico pré-natal:

- Detecção de anomalias na ecografia fetal
- Seroconversão materna documentada





- Baixa avidéz das IgG



Os meios de diagnóstico são então:



- a) Ecografia fetal detalhada – é o motivo do diagnóstico pré-natal e que leva ao desencadeamento do processo e também um meio de diagnóstico de afecção fetal
- b) Pesquisa de vírus por PCR, no líquido amniótico obtido por amniocentese
- c) Estudo da infecção fetal e da repercussão da infecção sobre o feto, estudado no sangue obtido por cordocentese – serologia, alterações hematológicas e da função hepática

3 - Terapêutica Fetal

Tem havido tentativas ditas como de sucesso em iniciar a terapêutica ainda in útero.

Apesar dos resultados serem admitidos como promissores consideramos que a terapêutica fetal só deve ter lugar em estudos controlados.

4 – Diagnóstico de infecção no recém-nascido

1. Se a infecção neonatal é sintomática – hepatite, sépsis vírica, pneumonite – ou há já sequelas da infecção intra uterina – ACIU, microcefalia, calcificações periventriculares – é fácil admitir como hipótese diagnóstica uma das infecções do grupo TORCH. Se a mãe tiver feito as análises adequadas, sobram poucas hipóteses acerca do agente etiológico.
2. A infecção congénita a CMV pode dar todos os defeitos de migração. RN com lisencefalia, polimicrogiria, etc devem realizar estudo para o CMV
3. Se a infecção é assintomática, habitualmente não se diagnostica.

No que respeita à confirmação de que se trata de uma infecção pelo CMV houve uma evolução positiva tornando o diagnóstico mais rápido e preciso.



1. A micro cultura em Shell Vial a partir de urina do RN com identificação do antígeno do CMV dá um diagnóstico relativamente rápido.
2. A identificação do DNA viral por técnica de PCR é também possível na urina, sangue ou secreções.
3. O estudo da serologia da mãe e do RN (não de sangue do cordão), comparado e evolutivo e a avidéz das IgG maternas podem ajudar no diagnóstico. Também no RN a IgM pode ter valor falso negativo ou falso positivo – reacção cruzada com outros vírus herpes.
4. Cartão de rastreio neonatal – O estudo no sangue do RN utilizado para o rastreio de doenças metabólicas torna possível fazer o diagnóstico de infecção congénita muito tempo depois da criança ter nascido.

5 – Terapêutica Neonatal

Após o diagnóstico de uma infecção congénita por CMV a primeira atitude a tomar é evoluir para a terapêutica. Com o aparecimento da gamaglobulina específica hiperimune e com os novos antivírus – ganciclovir e foscarnet - é possível actualmente discutir se deve ou não ser feita terapêutica.

A administração de gamaglobulina específica hiperimune só tem interesse nos RN que adquiriram a infecção no final da gestação. Os infectados no primeiro e segundo trimestres não terão benefício com a sua administração uma vez que já receberam IgG maternas que os ajuda a combater a infecção.

Quanto à administração de ganciclovir as indicações do fabricante para a sua utilização são as seguintes:

- Infecções a CMV ameaçadoras da vida ou da visão
- Doentes imunodeprimidos

O fabricante sublinha que o medicamento não está indicado na terapêutica das infecções congénitas ou neonatais por CMV.

O ganciclovir causa supressão medular de grau variável, é tóxico para as gónadas, é cancerígeno e teratogénio embora este último aspecto seja hoje em dia posto em causa.

Os americanos fizeram um estudo multicêntrico que englobou 42 RN com antigenúria positiva para o vírus na urina, envolvimento do SNC e idade inferior a 1 mês. Foi administrado ganciclovir em doses de 8mg/Kg/dia ou 12mg/Kg/dia de 12/12 horas durante 6 semanas. Constatou-se melhoria audiológica em 3/14 RN, oftalmológica em 8/13 RN, da hepatosplenomegália em 3/30 RN e de alterações do SNC em 8/42 RN. Deste estudo conclui-se que a dose de 12 mg/Kg/dia era mais eficaz e que a terapêutica tinha sido bem tolerada. A mortalidade foi inferior à esperada e aos 2 anos de idade 24% das crianças tinham desenvolvimento normal.

Deste estudo resultou que a administração de ganciclovir pode ser prescrita a RN com doença grave sistémica ou hepatite evolutiva.

Durante o tempo em que se administra o ganciclovir a eliminação vírica na urina desaparece mas logo que a terapêutica é interrompida a criança recomeça a excretar vírus. Contudo, como o resultado do efeito citopático do vírus tem consequências mais





• graves nos primeiros meses de vida é desejável que a replicação viral possa ser controlada durante esse período. Levanta-se ainda a questão se será lícito manter terapêutica de forma continuada durante os primeiros largos meses de vida e durante quanto tempo.



• Nigro em 1994 publicou um estudo em que para além das 6 semanas de terapêutica, os RN faziam ganciclovir na dose de 10mg/Kg/dia, endovenoso, 3 vezes por semana, durante um período de 3 meses e os resultados foram significativamente melhores do que nos casos que não faziam terapêutica continuada.



O problema desta terapêutica continuada é a via de administração que condiciona que a criança tenha que ser levada ao hospital 3 vezes por semana. A administração de ganciclovir oral, actualmente utilizada com bons resultados na retinite do adulto por CMV, resolveria o problema. Contudo a sua biodisponibilidade no RN é muito pequena o que condiciona a necessidade da administração de doses muito elevadas para se obter efeito terapêutico, desconhecendo-se as consequências de tais doses em crianças muito pequenas.

6 – Estudo evolutivo

As crianças sintomáticas devem ser acompanhadas nas seguintes consultas:

- Medicina Física e reabilitação para rastreio e tratamento de eventuais alterações motoras
- Consulta de Desenvolvimento
- Otorrinolaringologia para estudo da audição
- Oftalmologia para rastreio e correcção de estrabismo convergente ou défice visual
- Ensino especial nas crianças com défices cognitivos ou de aprendizagem.

Relativamente às crianças assintomáticas, Remington chama a atenção para a eventual necessidade do mesmo número de apoios numa fase tardia, uma vez que é altamente provável que estas crianças venham a ter surdez neurosensorial e atraso de desenvolvimento psicomotor ou da linguagem.

7 – Vacinação

Os anticorpos adquiridos naturalmente não são anticorpos neutralizantes e esse é o motivo pelo qual é possível ocorrerem reinfecções. A vacina experimental mostrou ser segura e indutora de imunogenicidade importante produzindo anticorpos neutralizantes em títulos suficientes para proteger da infecção.



• O problema desta vacina é que tem de induzir imunidade protectora sem induzir uma infecção.



ção latente – o que é extremamente complicado quando se fala de qualquer vírus herpes. De qualquer forma existe já uma vacina que parece não induzir excreção viral e que induz a produção de anticorpos neutralizantes com duração de 12 meses.

Estudos economicistas apontam para que a vacinação para o CMV de grávidas seronegativas teria uma relação custo/eficácia semelhante à vacina da rubéola e por isso o CMV será um candidato a ser erradicado da população humana pela vacinação.

8 – Prevenção

A prevenção primária é muito importante não só na grávida seronegativa como também na seropositiva uma vez que esta se pode infectar com outras estirpes. A prevenção primária baseia-se na lavagem das mãos e na evicção do contacto com saliva de crianças pequenas que frequentam infantário.

Em relação ao RN é referido que o contacto com o vírus nos dois primeiros meses de vida se correlaciona de um modo significativo com o aparecimento de sequelas graves aos 10 anos de idade.

As mães seropositivas excretam vírus em grande quantidade pelo leite. RN grande pré-termo de mães seropositivas que, pela baixa idade de gestação não receberam IgG maternas, correm grande risco de serem infectadas pelo leite materno. Este leite devia pois ser esterilizado – fervido a 72º durante 10 segundos e depois congelado a -20 graus durante 3 dias.

Todos os RN devem ser transfundidos com concentrado eritrocitário desleucocitado. Alguns autores preconizam a administração de gamaglobulina hiperimune específica, em RN grande pré-termo, embora a maioria pense que essa medida não é protectora.

Outra questão diz respeito ao período de tempo que deve mediar entre uma primo infecção pelo CMV e o início de uma gestação. Muitos autores referem que embora não haja um período bem definido o mais sensato será preconizar um período mínimo de 9 meses.



PROTOCOLO

Na grávida

- Infecção sintomática – rara
Quadro de pseudomononucleose infecciosa. Diagnóstico diferencial com VEB, HA, HB, HC, VIH, toxoplasmose
 - Assintomática – o diagnóstico apenas é possível pelo estudo serológico
 - IgM + IgG - : possível infecção primária
 - IgM + IgG + : possível infecção primária. Problema: Quando?
 - IgG de título crescente – eventual infecção primária, infecção recorrente ou variação laboratorial
 - Avidez das IgG - > 65% = infecção antiga; < 50% = infecção precoce
1. Não faça rastreio universal durante a gravidez. Se entende que deve rastrear faça-o antes do início de uma gestação.
 2. Se durante a gravidez forem detectadas ecograficamente, anomalias fetais – ACIU, microcefalia, hidrocefalia, calcificações hepáticas ou outros achados inespecíficos – deve incluir o pedido de serologia para CMV na série de análises para esclarecimento etiológico, com pedido concomitante do estudo da avididade das IgG, se oportuno. Se for difícil o diagnóstico entre infecção antiga e recente, peça à grávida, cultura de vírus na urina.
 3. Caso a serologia materna seja sugestiva de infecção recente e os achados ecográficos possam ser atribuídos a infecção citomegálica intrauterina, deve ser pedida cultura de vírus e/ou identificação do DNA por PCR no líquido amniótico obtido por amniocentese.
 4. Para além de tentar saber se o feto está infectado é também fundamental determinar se está doente – estudo serológico do feto, estudo da função hepática e dos parâmetros hematológicos a partir de sangue colhido por cordocentese.
 5. Uma vez estabelecido que o feto está infectado e doente, é possível oferecer aos pais a possibilidade de IVG.

No Recém-Nascido

- 1. Num RN com suspeita de infecção congénita, qualquer que ela seja, deve ser avaliada toda a serologia materna durante a gravidez para, por exclusão, ficarmos apenas com as hipóteses mais prováveis, excepto se a infecção materna durante a gravidez estiver bem documentada.
- 2. Clínica: A apresentação clínica de infecção congénita por CMV pode ser sugestiva: na gene-
-
-

ralidade, todas as anomalias do SNC e todos os defeitos de migração podem ser causados pelo CMV, hepatoesplenomegália, colestase, sépsis, petéquias, febre, ascite, meningoencefalite, ACIU, microcefalia, calcificações intracranianas.

3. Diagnóstico etiológico:

- Nas primeiras 3 semanas de vida a cultura de vírus na urina positiva é diagnóstica de infecção congénita. É o exame de maior sensibilidade e especificidade e a resposta é rápida. A colheita de urina deve ser asséptica, transportada em ambiente fresco e enviada para um laboratório de virologia de referência.
- Detecção do DNA por PCR no sangue ou LCR.
- Serologias - materna e do RN – comparadas e evolutivas (IgM e IgG).

4. Repercussão sobre órgãos e sistemas: Hemograma, função hepática, coagulação. Exame do LCR – citoquímico, cultura viral e PCR. ECO TF, TAC CE, exame oftalmológico, PEATC.

Terapêutica da infecção no RN

- Gamaglobulina específica hiperimune – protege o RN grande pré-termo e o RN de termo cuja mãe teve infecção no final da gravidez. Ambos não receberam IgG maternas. (Megalotect – 4 ml /kg/dose 3 x semana durante 2 semanas)
- Ganciclovir – antivírico específico para o CMV. Dose: 12mg/Kg/dia E.V. 6 semanas. Nigro (1994) continua com: 10mg/kg/dia, EV, 3x / semana – 3 meses
Toxicidade: supressão medular, tóxico para as gónadas, cancerígeno, teratogénico

Estudo evolutivo

Vigilância audiológica, oftalmológica, do desenvolvimento psicomotor e de alterações da aprendizagem.

Prevenção

Prevenção primária na grávida

Lavagem das mãos.

Recém-nascido

O contacto com o CMV nos 2 primeiros meses de vida correlaciona-se com sequelas graves aos 3 anos de idade. O grau de excreção de CMV é elevado no leite maduro de mães de PT seropositivas (59% transmissão).

- Os RN devem ser transfundidos com sangue desleucocitado na ausência de sangue de dador CMV negativo.





- A esterilização do leite de mães de RNMBP seropositivas pode evitar a transmissão pós natal do vírus. Pasteurização: 72° C durante 10s seguido de congelamento a -20°C durante 3 dias.

