Rev. Méd. Paraná, Curitiba.
2021; 79(Supl. 1):53-55. DOI: 10.55684/79.2.1655 (disponível em 06/2022)

Artigo Original

INFECÇÃO CONGÊNITA E PERINATAL POR CITOMEGALOVÍRUS: CLÍNICA, LABORATÓRIO E CONDUTAS

CONGENITAL AND PERINATAL INFECTION BY CYTOMEGALOVIRUS: CLINICAL, LABORATORY AND TREATMENT

Giovanna Lemes **LEAO**[1], Aurenzo Gonçalves **MOCELIN**[1], Rogério **HAMERSCHMIDT**[1], Tony Tannous **TAHAN**[1], Cassio **ZINI**[2], Cristina Terumy **OKAMOTO**[2], Guilherme Andrade **COELHO**[2], Renata Rolim **SAKAYAMA**[1]

REV. MÉD. PARANÁ/1655

Leao GL, Mocelin AG, Hamerschmidt R, Tahan TT, Zini C, Okamoto CT, Coelho GA, Sakayama RR. Infecção congênita e perinatal por citomegalovírus: clínica, laboratório e condutas. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(Supl. 1):53-55.

RESUMO – *Racional*: O impacto da infeção congênita e perinatal pelo CMV na saúde pública é muito relevante, sendo a infecção congênita mais predominante, porém pouco abordada. ***Objetivos*:** Avaliar o perfil dos pacientes com diagnóstico positivo para infecção congênita e perinatal por citomegalovírus. ***Métodos*:** Estudo observacional, analítico, transversal, com coleta de dados retrospectiva. Os dados foram obtidos segundo critérios demográficos, imunológicos, virológicos, terapêuticos e de análise dos exames de imagem. ***Resultados*:** Foram coletados dados de 35 pacientes que inicialmente receberam o diagnóstico, entretanto somente 17 preenchiam os critérios de inclusão. ***Conclusões*:** A amostra estudada foi de casos sintomáticos e reflete proporcionalmente pouco de uma doença tão prevalente. Isto se deve a dificuldade diagnóstica materno-fetal; portanto, é importante enfocar e investir em pesquisa e novas ferramentas para um diagnóstico precoce.

DESCRITORES – Citomegalovírus. Infecção congênita e perinatal. Diagnóstico. Tratamento.

INTRODUÇÃO

O citomegalovírus (CMV), também designado Herpesvirus Humano tipo 5, é um vírus de DNA pertencente à família *Herpesviridae*, subfamília β-*herpesvirinae* e gênero Citomegalovírus, sendo altamente espécie-específico e adaptado no hospedeiro humano[1]. Ele possui capacidade de latência após infecção primária; esta característica permite ao vírus estabelecer infeção persistente no interior das células, elevando a prevalência de anticorpos anti-CMV nas gestantes e, consequentemente, dificultando o diagnóstico da doença aguda na gestação[2,3]. O impacto da infeção congênita e perinatal por ele na saúde pública é muito relevante, sendo a infecção congênita mais predominante, porém pouco abordada.

A infeção congênita por CMV distingue-se da infeção perinatal pelo período em que ocorre a transmissão do vírus. A infeção congênita ocorre durante a gravidez enquanto a perinatal durante o parto ou ao longo das três primeiras semanas de vida. A maioria das crianças com infecção congênita e perinatal por CMV (85-90%) serão assintomáticas ao nascimento[4]. Entre os sintomáticos (10-15%), as manifestações clínicas podem variar desde achados brandos e inespecíficos até acometimento grave de múltiplos órgãos e sistemas, com predileção pelo sistema reticulo-endotelial e sistema nervoso central (SNC)[5]. As principais sequelas desta enfermidade que podem ser evitadas com o diagnóstico precoce são as alterações neurológicas, oftálmicas e a surdez neurossensorial, sendo esta a principal causa de surdez não genética no adulto[6,7].

O diagnóstico laboratorial pode ser feito por diferentes métodos[8,9,10]. O objetivo do tratamento é a melhora da sobrevida, minimizando as sequelas. Ele não está indicado para todas as crianças infectadas e a decisão baseia-se na avaliação clínica, radiológica e laboratorial[11]. Apesar da contribuição para a redução da morbidade e mortalidade nos últimos anos, a toxicidade das drogas permanece sendo problema importante[12]. No Brasil a terapia com ganciclovir por 6 semanas é a mais utilizada.

Estratégias para a redução do impacto causado pelo CMC podem ser implementadas em diferentes níveis de atenção, entre eles a prevenção da infecção materna, detecção e intervenção neonatal precoce e através de novas terapias antivirais[13].

Assim, o objetivo desta pesquisa foi avaliar o perfil, a prevalência da perda auditiva, o manejo clínico e o acompanhamento de todos os recém-nascidos com suspeita de infecção congênita ou perinatal por citomegalovírus e diagnóstico confirmado por exames sorológicos, virológicos ou de imagem em serviço hospitalar de referência.

MÉTODOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas (número do parecer 2.927.168).

Trata-se de um estudo observacional, analítico, transversal, retrospectivo, com análise de prontuários. A população é composta por pacientes acompanhados no ambulatório de Infectologia Pediátrica do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil, no período de 2012 a 2018, que tivessem diagnóstico positivo de infecção congênita e perinatal pelo CMV sintomática ou assintomática. Foram coletados dados de 35 pacientes que inicialmente receberam o diagnóstico de infecção congênita e perinatal durante mas somente 17 preenchiam os critérios de inclusão com a confirmação da doença a partir de alterações morfológicas compatíveis e/ou sorologia e/ou virologia reagente para CMV nas primeiras três semanas de vida. Os critérios de exclusão foram os prontuários com dados essenciais incompletos ou inconclusivos e os pacientes com o diagnóstico de infecção adquirida pelo CMV.

As informações foram coletadas seguindo variáveis demográficas e clínicas como: sexo, idade no diagnóstico, realização de pré-natal, histórico gestacional da mãe, presença de outras infecções congênitas e perinatais, idade gestacional, índice de Apgar, estatura, perímetro craniano e peso ao nascimento. A classificação da infecção foi avaliada e categorizada em congênita e perinatal. Critérios específicos da infecção pelo CMV, como sorologia ao nascimento (imunoglobulina M e G para CMV), virologia (PCR em tempo real na urina, saliva e papel filtro), alterações em exames de imagens (TC e USG), alterações em exames de fundo de olho e audiometria foram observados. A escolha terapêutica e eventos adversos associados a medicação também foram analisados. A infecção congênita e perinatal foi

Trabalho realizado no [1]Serviço de Infectopediatria, Complexo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PP, Brasil; [2]Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

ORCID
Giovanna Lemes Leao, 0000-0002-3409-4944
Aurenzo Gonçalves Mocelin, 0000-0002-3636-694X
Rogério Hamerschmidt, 0000-0002-7722-6409
Tony Tannous Tahan, 0000-0003-2476-8519
Renata Rolim Sakayama, 0000-0001-6956-5083
Guilherme Andrade Coelho, 0000-0002-4853-1041

Endereço para correspondência: Giovanna Lemes Leao
Endereço eletrônico: giilemesleao@gmail.com

considerada em indivíduos que apresentavam sorologia e alterações nos demais exames compatíveis com infecção durante o período gestacional até a terceira semana de vida.

Análise estatística

Os dados foram coletados em formulário específico e compilados em planilha do Microsoft Excel® 2007. Os resultados foram descritos por meio de textos, gráficos e tabelas. Para as variáveis quantitativas foram avaliados: média (± desvio-padrão) ou mediana (máximo/mínimo); para as variáveis qualitativas: frequências e porcentagens.

RESULTADOS

Em relação aos pacientes incluídos no estudo, 12 (70,6%) eram meninas e 11 (64,7%) nasceram adequados para idade gestacional (Tabela 1). Das 17 gestantes incluídas no estudo, 13 (76,5%) realizaram pré-natal. Somente uma teve o diagnóstico no pré-natal, os outros 16 casos foram por pós-natal. Os principais motivos de investigação foram: hepatoesplenomegalia, alterações nos exames de imagem, icterícia e microcefalia (Figura 1). Para análise etiológica, 7 (41,2%) dos RN tinham IgM reagente para CMV; 10 (58,8%) apresentavam detecção de CMV na urina, 4 (23,5%) no sangue e 2 (11,8%) no papel filtro (Tabela 2). Estudo radiológico do SNC foi realizado em 12 (70,6%) pacientes, destes, 10 (83,3%) apresentavam alterações características, como presença de calcificações, cistos parenquimatosos e/ou dilatação ventricular (Tabela 3). Durante a investigação, evolutivamente, coriorretinite foi encontrada em 2 (11,8%) casos e a surdez neurossensorial em 5 (29,4%).

Conduta foi expectante em 9 (53%) e 8 (47%) fizeram uso de ganciclovir como terapia medicamentosa; destes, 1 (12,5%) teve anemia como evento adverso e precisou suspender o tratamento no décimo dia (Figura 2).

TABELA 1 – PARÂMETROS CLÍNICOS AO NASCIMENTO

Variável	n	Mínimo	Máximo	Mediana
Estatura	9	34 cm	49 cm	45.5 cm
Peso de nascimento	14	915 g	3.890 g	2.380 g
Perímetro cefálico	13	24 cm	34 cm	31cm
APGAR 1'	14	1	9	8
APGAR 5'	14	4	10	9

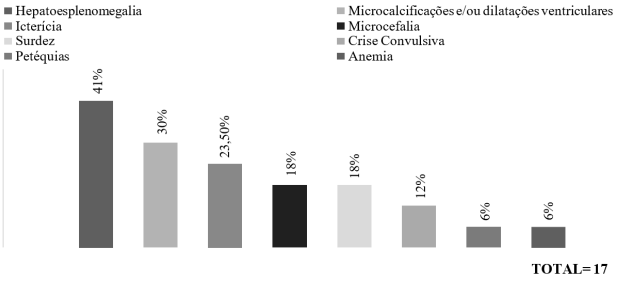

FIGURA 1 – SUSPEITA CLÍNICA DE INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS

TABELA 2 – DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE INFECÇÃO CONGÊNITA E PERINATAL POR CMV

Tipo de diagnóstico	n	%
Clínica sugestiva + IgG reagente	2	11,8
IgM reagente	4	23,5
PCR urina + IgM reagente	3	17,6
PCR urina + sangue reagente	2	11,8
PCR urina + sangue + PF reagente	1	5,9
PCR sangue + PF reagente	1	5,9
PCR urina	4	23,5
Total	17	100

Ig=imunoglobulina; PCR=reação em cadeia da polimerase; PF=papel-filtro

TABELA 3 – ALTERAÇÕES ENCONTRADAS EM EXAMES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Exame	Principal alteração encontrada
Ultrassonografia Transfontanela (n=1)	Dilatação ventricular supratentorial com formações císticas em seu interior.
Tomografia de Crânio (n=5)	Hiperdensidade dos seios venosos compatíveis com trombose.
	Calcificações puntiformes em região parietal bilateral.
	Calcificações periventriculares.
	Sinais de hipoatenuação de substância branca e sinais sugestivos de alargamento de fontanela.
	Hipodensidade difusa substância branca predominantemente periventricular e centros semiovais.
	Núcleo caudado hipodenso e hipodensidade de substância branca.
	Cistos subcorticais nos polos temporais e periventriculares.
Ressonância Magnética de Crânio (n=4)	Hipersinal em T2 e flair na substância branca periventricular e centros semiovais inespecíficos. Alteração de sinal em substância branca periventricular com alteração de giro, sugestiva de CMV.
	Pequenas calcificações em ventrículo lateral esquerdo.
	Áreas confluentes mal definidas de alteração de sinal em substância branca. Associação de cistos intraparenquimatosos nos polos temporais. Imagem compatível com leucoencefalopatia cística sem megalencefalia.
Total	10

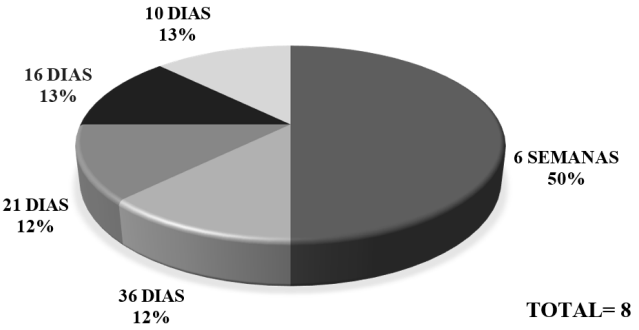

FIGURA 2 – TEMPO DE TRATAMENTO DOS PACIENTES QUE FIZERAM USO DE GANCICLOVIR

DISCUSSÃO

Apesar de ser a infecção congênita mais comum, de trazer sequelas para as crianças afetadas e, consequentemente, impacto social e econômico, o diagnóstico da infecção congênita e perinatal por CMV continua sendo subestimado. Corroboram para que o diagnóstico seja tardio a triagem universal na gestante não ser realizada por dificuldade na interpretação do resultado dos exames, o fato da gestante não ter tratamento e muito casos serem assintomáticos durante o período neonatal[14]. No presente estudo, encontrou-se apenas 17 pacientes com o diagnóstico de infecção congênita e perinatal por CMV atendidos em um hospital de referência no atendimento da criança do Estado do Paraná, no período de cinco anos.

A diferenciação entre infecção congênita, perinatal e adquirida por CMV é difícil pois além do exame de rotina não ser capaz de precisar o momento da infecção pelo CMV e, dessa forma, a realização de exames mais específicos acaba ocorrendo depois da terceira semana de vida, aproximadamente 90% dos nascidos com infecção congênita e perinatal por CMV serão assintomáticos ao nascimento ou apresentam alterações inespecíficas[3]. Alterações laboratoriais, como anemia e plaquetopenia, ou alterações em exames complementares podem estar presentes em mais da metade das crianças assintomáticas com infecção congênita e perinatal por CMV[15]. A dificuldade de realização do diagnóstico ocorre mesmo em pacientes com algum sintoma ao nascimento. Casuística norte-americana, que analisou 178 casos de CMV congênito e perinatal durante 22 anos de seguimento, foram encontrados entre os achados clínicos mais comuns petéquias (74%), icterícia

(59%), hepatoesplenomegalia (57%) e microcefalia (53%)[4]. Diferentemente da casuística norte-americana, o principal achado aqui encontrado foi hepatoesplenomegalia (41,2%).

Evolutivamente, coriorretinite e surdez neurossensorial foram encontrados em 2 pacientes (11,8%) neste estudo. As taxas mundiais estimadas de sequelas decorrentes da infecção pelo CMV mostram perda auditiva em 50-60% dos casos sintomáticos e atinge 7-15% dos casos assintomáticos, enquanto anormalidades oculares encontra-se presente em 25-50% dos sintomáticos e 2% dos assintomáticos[16]. Recentemente tem sido incorporado a detecção do PCR no papel filtro, ou seja, no teste do pezinho, como ferramenta diagnóstica retroativa em casos de surdez neurossensorial sem causa definida[8]. Este método foi utilizado em 2 (11,8%) pacientes desse estudo, um deles já tinha o diagnóstico de CMV congênito e perinatal sintomático, sendo reiterado por esse exame. O outro, previamente assintomático, apresentou atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) e surdez neurossensorial sem causa definida; foi realizado a PCR para CMV no papel filtro do nascimento, que confirmou o diagnóstico[7,14,17].

Na casuística do presente estudo, dos 17 pacientes, 8 (47%) realizaram o tratamento com ganciclovir, variando de 10 dias a 45 dias. Todos eram sintomáticos. Dos 9 pacientes que não trataram, 5 eram sintomáticos, porém o diagnóstico foi tardio, após um mês de idade, e 4 eram assintomáticos ou apresentavam sintomas leves. Foi demonstrado que o uso de valganciclovir oral é tão eficaz quanto o endovenoso, porém com menor índice de efeitos colaterais[11,18]. Deste modo, o valganciclovir oral é atualmente considerado a droga de escolha[11,17]. No Brasil, o tratamento instituído é com ganciclovir endovenoso por 45 dias pois o tratamento de 6 meses com uso oral é de alto custo[12,13,19].

Independente da infecção ser sintomática ou assintomática ao nascimento, todos os pacientes infectados devem ser avaliados periodicamente, uma vez que o risco de desenvolver sequelas em longo prazo existe nestes dois grupos[17]. Neste estudo, um paciente sintomático e outro assintomático apresentaram coriorretinite na evolução.

Enquanto o desenvolvimento de vacina e imunoglobulina hiperimune ainda não mostram resultados favoráveis, o método preventivo mais eficaz continua sendo medidas ambientais, como: lavagem de mãos, evitar contato com pessoas febris, saliva, urina e fezes de crianças menores de 5 anos, pois quando infectadas são altamente transmissoras do CMV[10,20,21].

Uma questão importante é como agir nos casos assintomáticos. Muito disto se deve a dificuldade diagnóstica materno-fetal no diagnóstico precoce de CMV congênito e perinatal. A realização da PCR para citomegalovírus ao nascimento seria uma destas novas ferramentas de diagnóstico precoce. Sobre o tratamento o ganciclovir é a medicação de escolha; o valganciclovir seria melhor, porém limitado por seu alto custo. A simples e efetiva lavagem de mão das gestantes já seria de grande valia para impedir novos casos.

CONCLUSÃO

Observou-se que o diagnóstico foi realizado no pós-natal, a detecção de CMV na urina foi mais prevalente, e a conduta foi expectante em mais da metade dos pacientes. A amostra estudada foi de casos sintomáticos e reflete proporcionalmente pouco de uma doença tão prevalente. Isto se deve a dificuldade diagnóstica materno-fetal, portanto é importante enfocar e investir em pesquisa e novas ferramentas para um diagnóstico precoce.

Leao GL, Mocelin AG, Hamerschmidt R, Tahan TT, Zini C, Okamoto CT, Coelho GA, Sakayama RR. Congenital and perinatal infection by Cytomegalovirus: clinical, laboratory and treatment. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(Supl. 1):53-55.

ABSTRACT – *Background*: The impact of congenital and perinatal CMV infection on public health is very relevant, with congenital infection being the most prevalent, but little addressed. ***Objective*:** To evaluate, through the analysis of medical records, the profile of patients with diagnosis of congenital or perinatal cytomegalovirus infection during the stipulated study time. ***Methods*:** Observational study, analytical, cross-sectional, with retrospective data collection. The data were obtained according to demographic, immunologic, virologic and therapeutic criteria, as well as imaging exams analysis. ***Results*:** Data were collected from 35 patients who initially received the congenital or perinatal infection diagnosis during the time stipulated by the study, but only 17 met the inclusion criteria. ***Conclusions*:** The studied sample of symptomatic patients proportionally reflects little of such a prevalent disease. This happens because of the difficult mother-fetus diagnosis. Therefore, it is important to focus and invest in research and new tools seeking the early diagnosis.

HEADINGS – Cytomegalovirus. Congenital and perinatal infection. Diagnosis. Treatment.

REFERÊNCIAS

1. Crough T, Khanna R. Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(1):76-98.
2. Stern H, Lambert HP, Shakespeare WG. Isolation of cytomegalovirus in an infant with an angiosarcoma. *Arch Dis Child*. 1963;38(202):626-631.
3. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*. 2007;17(5):355-363.
4. Dreher AM, Arora N, Fowler KB, et al. Spectrum of Disease and Outcome in Children with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Pediatr*. 2014;164(4):855-859.
5. Ho M. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol Immunol*. 2008;197(2):65-73.
6. Saigal S, Lunyk O, Larke RP, Chernesky MA. The outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. A longitudinal follow-up study. *Am J Dis Child*. 1982; 136(10):896-901.
7. Lim Y, Lyall H. Congenital cytomegalovirus – who, when, what-with and why to treat?. *J Infect*. 2017;74:S89-S94.
8. Wang L, Xu X, Zhang H, Qian J, Zhu J. Dried blood spots PCR assays to screen congenital cytomegalovirus infection: Ameta-analysis. *Virology journal*. 2015:1-11.
9. Boppana SB. Dried Blood Spot Real-time Polymerase Chain Reaction Assays to Screen Newborns for Congenital Cytomegalovirus Infection. *Jama*. 2010;303(14):1375.
10. Hamilton ST, van Zuylen W, Shand A, et al. Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review. *Rev Med Virol*. 2014;24:420-433.
11. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. *Obstet Gynecol Sury*. 2015;70(8):489-490.
12. Gwee A, Curtis N, Connell TG, Garland S. Ganciclovir for the treatment of congenital cytomegalovirus: what are the side effects? *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(1):115.
13. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(6):e177-e188.
14. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: Advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):1-8.
15. Bialas KM, Swamy GK, Permar SR. Perinatal Cytomegalovirus Infections: Epidemiology, Prevention, and Treatment. *Neoreviews*. 2015;16(4):e231-e235.
16. Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: Update on management strategies. *Curr Treat*
17. *Options Neurol*. 2008;10:186.
18. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al. Congenital Cytomegalovirus. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(12):1205-1213.
19. Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Assessment of Oral Valganciclovir in the Treatment of Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. *J Infect Dis*. 2008;197(6):836-845.
20. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, 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;143(1):16-25.
21. Sabbaj S, Pass RF, Goepfert PA, et al. Glycoprotein B vaccine is capable of boosting both antibody and CD4 T-cell responses to cytomegalovirus in chronically infected women. *J Infect Dis*. 2011;203(11):1534-1541.
22. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, et al. Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. *EBioMedicine*. 2015;2:1205-1210.