

Diagnóstico tardio de citomegalovirose em recém-nascido pré-termo, por carência de triagem no período gestacional: uma realidade do Brasil - relato de caso

Ana Paula Morguete Ferreira *
Fabrícia Belloni dos Santos Vieira *
Felipe Rezende Giacomelli *
Tânia Aparecida Bernardes Page *
Viviane Romano de Moraes *
Zumira Aparecida Carneiro *

RESUMO

O citomegalovírus pertence à família do Herpes vírus, e está presente na maior parte da população. A citomegalovirose no período neonatal pode estar associada à transmissão intra-útero por via transplacentária, ou ainda, perinatal. No caso apresentado, destaca-se a demora no diagnóstico e na efetivação da conduta terapêutica visto que, no Brasil, o rastreamento de infecção por citomegalovírus em gestante não faz parte da rotina de pré-natal. O diagnóstico da citomegalovirose neonatal é obtido por meio da realização da cultura do vírus na urina entre o terceiro e o quinto dia de vida, ou ainda, pela realização da Reação em Cadeia de Polimerase. No relato de caso, o tratamento utilizado para a citomegalovirose baseou-se no uso de Ganciclovir (500 mg/10ml por via endovenosa durante três semanas). A dificuldade de estabelecer um diagnóstico precoce da citomegalovirose neonatal ainda representa um dos principais desafios para se alcançar um melhor prognóstico da doença.

Palavras-chave: Citomegalovírus. Infecção neonatal. UTI Neonatal. Ganciclovir.

1 INTRODUÇÃO

O citomegalovírus (CMV) pertence à família do Herpes vírus, e está presente na maior parte da população, sendo a sua forma assintomática a mais prevalente (KENNESON; CANON, 2007 apud MARSICO; KIMBERLIN, 2017). Desta maneira, o citomegalovírus permanece em estado de latência, sendo necessária uma situação de imunossupressão para ativá-lo. Durante a gestação é comum ocorrer o comprometimento do estado imunológico da gestante, tornando-se, assim, um período propício para a ativação do citomegalovírus (DE MATOS, 2016).

A citomegalovirose no período neonatal pode estar associada à transmissão intra-útero (via transplacentária), perinatal (ocorrendo por meio do aleitamento materno) ou ainda pela passagem no canal do parto (ROSS; BOPANA, 2005 apud TANIMURA et al., 2017).

O citomegalovírus pode acometer indivíduos de todas as idades, raças e gêneros (GROSSE; DOLLARD; KIMBERLIN, 2017). Estudos soroepidemiológicos demonstram o predomínio da infecção em populações com baixas condições

sócioeconômicas (LOBATO-SILVA, 2016; GROSSE; DOLLARD; KIMBERLIN, 2017; LANZIERI et al., 2014 apud HADAR et al., 2017).

A infecção pelo CMV humano pode ser dividida em dois padrões epidemiológicos: infecção primária e infecção recorrente. A primeira ocorre quando o indivíduo é infectado pela primeira vez. Já a segunda decorre da reativação do vírus latente ou quando ocorre reinfecção por outra cepa (DE MATOS, 2016).

A infecção neonatal por citomegalovírus apresenta-se de forma assintomática ou com sinais e sintomas. A maioria das crianças infectadas é assintomática (LANZIERI, et al., 2014; TOWNSEND; PECKHAM; TOOKEY, 2011 apud LANZIERI et al., 2017), sendo que, aproximadamente 5 a 18% dos recém-nascidos infectados intra-útero terão sintomas ao nascer, caracterizando a doença congênita por CMV; destes, 5% apresentam a doença citomegálica clássica e outros 5% manifestam quadro clínico atípico (JUNQUEIRA; SANCHO; SANTOS, 2008). Nos pacientes sintomáticos, os principais achados são: hepatoesplenomegalia, esplenomegalia isolada, icterícia, petéquias e alterações neurológicas

* Faculdade de Medicina, Centro Universitário Estácio de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP. E-mail: azumira@hotmail.com

(BOPANA; ROSS; FOWLER, 2013 apud HADAR et al., 2017; SALDAN et al., 2017; BRITT, 2017).

O diagnóstico da infecção por citomegalovírus baseia-se nos achados clínicos sugestivos, na história clínica da gestante, teste de avidéz e na realização de PCR (Reação em cadeia de polimerase), assim como pela cultura do vírus na urina no terceiro e quinto dia de vida (BOPANA, ROSS, FOWLER, 2013 apud MARSICO, KIMBERLIN, 2017; KIMBERLIN et al., 2003 e NISHIDA et al., 2016 apud TANIMURA et al., 2017). Nos casos de pacientes com alterações neurológicas, o PCR pode ser realizado no Líquor. A realização de tomografia computadorizada e ressonância magnética contribui para a verificação de alterações encefálicas que podem estar presentes na doença (SALDAN et al., 2017).

O tratamento da citomegalovirose neonatal é realizado por meio da verificação periódica do quadro clínico do paciente, com avaliação da contagem de leucócitos e neutrófilos absolutos, além da instituição de medicamentos, sendo a terapia mais utilizada a administração, via endovenosa, de Ganciclovir 10mg/kg/dia por 2 a 4 semanas (AZEVEDO et al., 2005; PALHARES; XAVIER, 2011; FOWLER, 2013 apud BRITT, 2017; MARSICO; KIMBERLIN, 2017).

O diagnóstico de citomegalovirose neonatal usualmente ocorre de forma tardia, prejudicando o início do tratamento e, conseqüentemente, levando a prognósticos desfavoráveis. Diante disto são fundamentais tanto a avaliação clínica eficiente quanto a rapidez na realização de exames diagnósticos, o que resulta numa evolução mais favorável do tratamento.

O relato de caso tem como objetivo principal ressaltar a dificuldade em estabelecer o diagnóstico precoce da citomegalovirose neonatal, que representa um obstáculo para um melhor prognóstico da doença.

2 RELATO DE CASO

O citomegalovírus (CMV) pertence à família do Herpes vírus, e está presente na maior parte da população, sendo a sua forma assintomática a mais prevalente (KENNEDON; CANON, 2007 apud MARSICO; KIMBERLIN, 2017). Desta maneira, o citomegalovírus permanece em estado de latência, sendo necessária uma situação de imunossupressão para ativá-lo. Durante a gestação é comum ocorrer o comprometimento do estado imunológico da gestante, tornando-se, assim, um período propício para a ativação do citomegalovírus (DE MATOS, 2016).

A citomegalovirose no período neonatal pode estar associada à transmissão intra-útero (via transplacentária), perinatal (ocorrendo por meio do aleitamento materno) ou ainda pela passagem

no canal do parto (ROSS; BOPANA, 2005 apud TANIMURA et al., 2017).

O citomegalovírus pode acometer indivíduos de todas as idades, raças e gêneros (GROSSE; DOLLARD; KIMBERLIN, 2017). Estudos soroepidemiológicos demonstram o predomínio da infecção em populações com baixas condições sócioeconômicas (LOBATO-SILVA, 2016; GROSSE; DOLLARD; KIMBERLIN, 2017; LANZIERI et al., 2014 apud HADAR et al., 2017).

A infecção pelo CMV humano pode ser dividida em dois padrões epidemiológicos: infecção primária e infecção recorrente. A primeira ocorre quando o indivíduo é infectado pela primeira vez. Já a segunda decorre da reativação do vírus latente ou quando ocorre reinfecção por outra cepa (DE MATOS, 2016).

A infecção neonatal por citomegalovírus apresenta-se de forma assintomática ou com sinais e sintomas. A maioria das crianças infectadas é assintomática (LANZIERI, et al., 2014; TOWNSEND; PECKHAM; TOOKEY, 2011 apud LANZIERI et al., 2017), sendo que, aproximadamente 5 a 18% dos recém-nascidos infectados intra-útero terão sintomas ao nascer, caracterizando a doença congênita por CMV; destes, 5% apresentam a doença citomegálica clássica e outros 5% manifestam quadro clínico atípico (JUNQUEIRA; SANCHO; SANTOS, 2008). Nos pacientes sintomáticos, os principais achados são: hepatoesplenomegalia, esplenomegalia isolada, icterícia, petéquias e alterações neurológicas (BOPANA; ROSS; FOWLER, 2013 apud HADAR et al., 2017; SALDAN et al., 2017; BRITT, 2017).

O diagnóstico da infecção por citomegalovírus baseia-se nos achados clínicos sugestivos, na história clínica da gestante, teste de avidéz e na realização de PCR (Reação em cadeia de polimerase), assim como pela cultura do vírus na urina no terceiro e quinto dia de vida (BOPANA, ROSS, FOWLER, 2013 apud MARSICO, KIMBERLIN, 2017; KIMBERLIN et al., 2003 e NISHIDA et al., 2016 apud TANIMURA et al., 2017). Nos casos de pacientes com alterações neurológicas, o PCR pode ser realizado no Líquor. A realização de tomografia computadorizada e ressonância magnética contribui para a verificação de alterações encefálicas que podem estar presentes na doença (SALDAN et al., 2017).

O tratamento da citomegalovirose neonatal é realizado por meio da verificação periódica do quadro clínico do paciente, com avaliação da contagem de leucócitos e neutrófilos absolutos, além da instituição de medicamentos, sendo a terapia mais utilizada a administração, via endovenosa, de Ganciclovir 10mg/kg/dia por 2 a 4 semanas (AZEVEDO et al., 2005;

PALHARES; XAVIER, 2011; FOWLER, 2013 apud BRITT, 2017; MARSICO; KIMBERLIN, 2017).

O diagnóstico de citomegalovirose neonatal usualmente ocorre de forma tardia, prejudicando o início do tratamento e, conseqüentemente, levando a prognósticos desfavoráveis. Diante disto são fundamentais tanto a avaliação clínica eficiente quanto a rapidez na realização de exames diagnósticos, o que resulta numa evolução mais favorável do tratamento.

O relato de caso tem como objetivo principal ressaltar a dificuldade em estabelecer o diagnóstico precoce da citomegalovirose neonatal, que representa um obstáculo para um melhor prognóstico da doença.

Em relação à função hepática as alterações laboratoriais verificadas foram: o aumento de TGO, TGP, bilirrubina direta, bilirrubina indireta e bilirrubina total (Tabela 1). No que se refere à ressonância magnética de encéfalo (Figura 1), realizada com 75 dias de vida, observou-se hemitrofia cerebral esquerda, aspecto de polimicrogíria na região frontoparietal esquerda, prováveis cistos subcorticais nas regiões dos polos temporais e focos de alteração de sinal nas regiões dos sulcos caudo-talâmicos. Vale ressaltar, que a associação de cistos subcorticais nos polos temporais e a malformação do desenvolvimento cortical favorecem a possibilidade de infecção congênita por CMV. A sorologia para CMV, realizada com 21 dias de vida, apresentou IgG 9,34 u/L e IgM 1,13 u/L (valores de referência: IgG negativo inferior a 6 u/L e IgM negativo inferior a 0,85 u/L), indicando positividade para a presença do vírus. Por fim, o resultado do PCR, positivo aos 60 dias de vida, comprovou a presença de Citomegalovírus.

O paciente recebeu como tratamento principal: Ganciclovir (500 mg / 10 ml via endovenosa diária por 3 semanas) a partir dos 60 dias de vida até 81 dias de vida. O uso dos antibióticos Vancomicina (15mg/kg/dose), Ampicilina (300 mg/kg/dia, 2 vezes ao dia) e Gentamicina (4 mg/kg/dose) foi prescrito para tratamento de sepse neonatal tardia presumida por suspeita de infecção por *Klebsiella* e *Staphylococcus* coagulase-negativa.

TABELA 1

Alterações hepáticas indicando aumento dos níveis das variáveis analisadas e seus respectivos valores de referência do dia 10 de Fevereiro de 2017

Exames	Resultado	Referência
TGO	168 UL	13 a 40 UL
TGP	91 UL	10 a 45 UL
Bilirrubina Direta	3.25 mg/dL	0.30 mg /dL
Bilirrubina Indireta	1.91 mg/dL	0.90 mg/dL
Bilirrubina Total	5.16 mg/dL	1.20 mg/dL

Fonte: Os autores (2017).

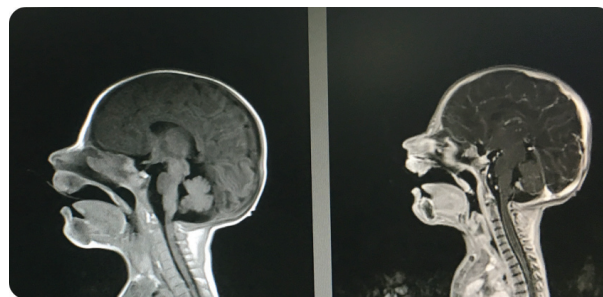


Figura 1: Ressonância magnética de encéfalo evidenciando polimicrogíria na região frontoparietal esquerda.

Fonte: Os autores (2017).

3 DISCUSSÃO

A Infecção Neonatal por CMV é a doença infecciosa congênita mais comum no humano, com prevalência de 0,2 a 2,2% de todos os nascimentos (AZEVEDO et al., 2005). Análises anteriores demonstraram o aumento da infecção em duas fases: infância e adolescência. Na primeira, devido infecção perinatal e na segunda, devido à transmissão sexual ou pelo beijo (JUNIOR, 2010). Nessas faixas etárias, cerca de 80% da população já se encontrava infectadas, albergando o vírus em vários sítios do organismo, como nas glândulas salivares e em diferentes tipos de leucócitos (GRANATO, 2001).

Apesar do período de incubação do vírus ainda ser pouco conhecido, o intervalo estimado encontra-se entre 3 e 12 semanas, a partir do contágio pelo vírus até os primeiros sinais e sintomas (TAVARES et al, 2011). Após o nascimento, aproximadamente 10% das crianças portadoras da infecção apresentam sintomas (DE MATOS, 2016).

Os achados mais comumente encontrados incluem, em porcentagem de crianças acometidas: petéquias (75%), hepatoesplenomegalia (60%), icterícia com bilirrubina direta > 2 mg/ dL e TGP > 80 UI/mL (80%), trombocitopenia (77%), anemia, microcefalia, calcificações intra-cranianas e surdez neurosensorial (50%) (DE FÁTIMA AZEVEDO et al., 2005), bem como alterações neurológicas. Alguns achados cerebrais verificados são: hipoplasia cerebelosa, anomalias do corpo caloso, giros de dimensões reduzidas e imagens hiperecogênicas (TAVARES et al., 2011).

O paciente do relato de caso apresentou os seguintes achados clínicos: hepatoesplenomegalia, alteração de TGO (168 UL) e TGP (91 UL), icterícia, bilirrubina direta de 3,25 mg/dL e alterações radiológicas encefálicas com polimicrogíria na região frontoparietal esquerda, hemitrofia cerebral esquerda, prováveis cistos subcorticais nas regiões dos polos temporais e focos de alteração de sinal nas regiões dos sulcos caudo-talâmicos.

A suspeita diagnóstica ocorre por meio do quadro clínico do paciente que leva a realização de exames específicos para a confirmação de possíveis alterações associadas à infecção. O teste de avidéz é realizado em gestantes que apresentam sorologia positiva para CMV, auxiliando na verificação do tempo de infecção. O diagnóstico da citomegalovirose neonatal, entretanto, pode ser comprovado através da realização da cultura do vírus na urina entre o terceiro e quinto dia de vida (JUNQUEIRA; SANCHO; SANTOS, 2008). O PCR consiste num procedimento alternativo para urina ou outra amostra clínica, permitindo a detecção de DNA viral (REQUIÃO-MOURA; DE MATOS; PACHECO-SILVA, 2015). Em casos de alterações neurológicas, a análise do PCR pode ser feita por meio da coleta de líquido (SILVA et al., 2010).

Os recém-nascidos pré-termo apresentam maior probabilidade de infecção e de consequências mais graves, devido à deficiência de anticorpos protetores provenientes da mãe, em relação aos recém-nascidos a termo (MARQUES; JOÃO; TOMÉ, 2014). As principais consequências da infecção neonatal pelo vírus são: retardo mental, deficiência de acuidade visual e auditiva assim como alterações psicomotoras (DE MATOS, 2016; FOWLER, 2013 apud BRITT, 2017). Dessa forma, devem-se fazer avaliações audiológicas,

oculares e psicomotoras frequentes durante a infância (SWANSON; SCHLEISS, 2013; DOLLARD; GROSSE; ROSS, 2007 apud LANZIERI et al., 2017).

No Brasil, o rastreamento de infecção por CMV em gestante não faz parte da rotina de pré-natal, dificultando assim o possível diagnóstico de citomegalovirose congênita. Diante disto, a grande maioria dos casos de suspeita de infecção por CMV, ocorre por meio da presença de achados ecográficos fetais, que não oferecem informações sobre a evolução natural da doença intra-útero ou pós-natal.

A introdução do rastreamento sorológico para CMV, inserido no programa de pré-natal, contribui para o diagnóstico precoce da citomegalovirose congênita, facilitando assim o manejo adequado com o paciente no período pós-parto, o que poderá contribuir para um prognóstico mais favorável. Além disto, a análise sorológica negativa da gestante possibilita a adoção de medidas de prevenção, evitando, assim, o risco de ocorrência de infecção congênita. Dentre as medidas preventivas que poderiam ser adotadas, destaca-se a higiene (DE FÁTIMA AZEVEDO et al., 2005) e, futuramente, a utilização de vacina na gestante para prevenção da doença, sendo esta ainda fonte de pesquisa (ITELL et al., 2017).

Late diagnosis of cytomegalovirus in a preterm newborn due to lack of screening in the gestational period: a Brazilian reality - Case Report

ABSTRACT

Cytomegalovirus belongs to the Herpes virus family, and is present in most of the population. Cytomegalovirus in the neonatal period may be associated with intra-uterine transmission by transplacental or perinatal transmission. In the case report, the emphasizes in delay of the diagnosis and the implementation of therapeutic management since, in Brazil, screening for cytomegalovirus infection in pregnant women is not part of the prenatal routine. The diagnosis of neonatal cytomegalovirus is obtained through the culture of the virus in the urine between the third and fifth day of life, or through the using of Polymerase Chain Reaction. In the case report the treatment used for cytomegalovirus was based on the use of Ganciclovir (500 mg / 10 ml intravenously for three weeks). The difficulty of establishing an early diagnosis of neonatal cytomegalovirus is still one of the main challenges to achieve a better prognosis of the disease.

Keywords: Cytomegalovirus. Neonatal infections. Neonatal ICU. Ganciclovir.

REFERÊNCIAS

AZEVEDO, P. F. et al. Citomegalovirose congênita: relato de caso. *Revista Brasileira Ginecologia Obstetra*. v. 27, n. 12, p. 750-758, mar./dez. 2005.

BOPPANA, S. B. ; ROSS, S. A. ; FOWLER, K. B. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clinical infectious diseases*. v. 57, n. suppl 4, p. S178-S181, dec. 2013.

BRITT, W. J. Congenital HCMV infection and the enigma of maternal immunity. *Journal of Virology*, v. 12(91), n. 15, p. JVI. 02392-16, jul. 2017.

DE MATOS, S. B. Citomegalovírus: uma revisão da patogenia, epidemiologia e diagnóstico da infecção. *Revista Saúde.com*. v. 7, n. 1, p. 44-57, jul/set. 2016.

- DOLLARD, S. C. ; GROSSE, S. D. ; ROSS, D. S. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. **Reviews in medical virology**. v. 17, n. 5, p. 355-363, sep./oct. 2007.
- FOWLER, K. B. Congenital cytomegalovirus infection: audiologic outcome. **Clinical infectious diseases**. v. 57, n. suppl 4, p. S182-S184, dec. 2013.
- GRANATO, C. A problemática da infecção pelo citomegalovírus em pacientes imunodeprimidos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 23, n. 3, p. 130-132, sep./dec. 2001.
- GROSSE, S. D. ; DOLLARD, S. C. ; KIMBERLIN, D. W. Screening for Congenital Cytomegalovirus After Newborn Hearing Screening: What Comes Next? **Pediatrics**, v. 139, n. 2, p. e20163837, feb. 2017.
- HADAR, E. et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus disease following non-primary maternal infection: a retrospective cohort study. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 31, jul./jan. 2017.
- ITTELL, H. L. et al. Maternal immune correlates of protection against placental transmission of cytomegalovirus. **Placenta**, v. 60, p. S73-S79, apr./dec. 2017.
- JUNIOR, A. M. Prevalência da infecção pelo citomegalovírus: a importância de estudos locais. **Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 1, p. 1-9, Jan/Feb. 2010.
- JUNQUEIRA, J. J. M.; SANCHO, T. M.; SANTOS, V. A. Citomegalovírus: revisão dos aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e de tratamento. **NewsLab**, v. 86, n. 1, p. 88-104, feb./Mar. 2008.
- KENNESON, A.; CANNON, M. J. Review and meta analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. **Reviews in medical virology**, v. 17, n. 4, p. 253-276, jul./aug. 2007.
- 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. **The Journal of pediatrics**. v. 143, n. 1, p. 16-25, apr./jul. 2003.
- LANZIERI, T. M. et al. Cytomegalovirus infection among infants in California neonatal intensive care units, 2005–2010. **Journal of perinatal medicine**. v. 42, n. 3, p. 393-399, may. 2014.
- LANZIERI, T. M. et al. Long-term outcomes of children with symptomatic congenital cytomegalovirus disease. **Journal of Perinatology**, v. 37, n.7, p. 875-880, apr./jul. 2017.
- LOBATO-SILVA, D. F. Citomegalovírus: epidemiologia baseada em dados de soroprevalência. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**. v. 7, n. ESP, p. 213-219, mai./ago. 2016.
- MARQUES, M. ; JOÃO, V. ; TOMÉ, T. Transmissão do Citomegalovírus no leite materno nos Recém-Nascidos Pré Termos ou Muito Baixo Peso. **Revista Clínica do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca**. v. 1, n. 2, p. 15-18, mai./sey. 2014.
- MARSICO, C. ; KIMBERLIN, D. W. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. **Italian Journal Pediatrics**. v. 43, n. 1, p. 38, mar./Abr. 2017.
- NISHIDA, K. et al. Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. **Brain and Development**. v. 38, n. 2, p. 209-216, feb. 2016.
- REQUIÃO-MOURA, L. R. ; DE MATOS, A. C. C. ; PACHECO-SILVA, A. Infecção pelo citomegalovírus no transplante de rim: aspectos clínicos, manejo e perspectivas. **Hospital Israelita Albert Einstein**, v. 13, n. 1, p. 142-148, mai./fev. 2015.
- ROSS, S. A. ; BOPPANA, S. B. Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. In: Seminars in pediatric infectious diseases. v. 16, n. 1, p. 44-49, jan. 2005.
- SALDAN, A. et al. Testing for Cytomegalovirus in Pregnancy. **Journal of clinical microbiology**. v. 55, n. 3, p. 693-702, dec. 2017.
- SILVA, C. A. et al. Neurologic cytomegalovirus complications in patients with AIDS: retrospective review of 13 cases and review of the literature. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 52, n. 6, p. 305-310, nov./dec. 2010.
- SWANSON, E. C. ; SCHLEISS, M. R. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. **Pediatric Clinics of North America**. v. 60, n. 2, p. 335-349, apr. 2013.
- TANIMURA, K.; EBINA, Y.; YAMADA, H.. PCR tests for uterine cervical secretion are promising noninvasive methods for predicting congenital cytomegalovirus infection. **Journal Expert Review of Molecular Diagnostics** v. 17, n. 6, p. 535-537, jan./apr. 2017.
- TAVARES, M. V. et al. Citomegalovírus existe lugar para o rastreio durante a gravidez. **Acta Medica Portuguesa**, v. 24, n. supl 4, p. 1003-1008, apr. 2011.
- TOWNSEND, CLAIRE L.; PECKHAM, CATHERINE S.; TOOKEY, P. A. Surveillance of congenital cytomegalovirus in the UK and Ireland. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 96, n. 6, p. F398-F403, nov./feb. 2011.

Enviado em 27/09/2017

Aprovado em 25/09/2018