

# Infecções congênicas por herpes-vírus

## *Congenital herpes virus infections*

Andrea Lucchesi de Carvalho<sup>1</sup>, Lêni Márcia Anchieta<sup>2</sup>, Roberta Maia de Castro Romanelli<sup>3</sup>

DOI: 10.5935/2238-3182.20140055

### RESUMO

As infecções congênicas por herpes-vírus apresentam alta prevalência ou são responsáveis por alta morbimortalidade de recém-nascidos. Nesta revisão estão abordados o herpes-vírus *simplex*, o vírus *Varicela zoster* e o citomegalovírus como agentes de infecções em gestantes, feto e recém-nascidos, incluindo medidas para profilaxia da transmissão vertical e recomendações para propedêutica e terapêutica do binômio mãe e filho.

**Palavras-chave:** Herpes Simples; Herpes Zoster; Citomegalovírus; Transmissão Vertical de Doença Infecciosa.

### ABSTRACT

*Congenital infections by the herpes virus show high prevalence or are responsible for high morbidity and mortality in newborns. In this review, the herpes virus simplex, Varicella zoster virus, and Cytomegalovirus are addressed as infectious agents in pregnant women, fetus, and newborns, and include measures for the prevention of mother-to-child transmission and recommendations for the propaedeutics and therapy of both mother and child.*

*Key words:* Herpes Simplex; Herpes Zoster; Cytomegalovirus; Infectious Disease Transmission, Vertical.

### INTRODUÇÃO

Durante a gravidez a gestante pode ser exposta a inúmeros agentes infecciosos (vírus, bactérias, protozoários e fungos) que, quando acometem o feto, podem ser importante causa de morbimortalidade perinatal. A criança pode ser infectada durante a vida intrauterina (infecções congênicas), durante o parto ou nas primeiras semanas de vida (infecções perinatais).<sup>1</sup>

As infecções congênicas mais frequentes são toxoplasmose, sífilis, vírus da imunodeficiência adquirida, rubéola, citomegalovírus (CMV) e vírus herpes simples (VHS). Os vírus estão frequentemente envolvidos nas infecções congênicas e o maior grupo patogênico para o homem pertence à família do vírus herpes. Pelas publicações nacionais, pode-se estimar a incidência de algumas infecções congênicas/perinatais no Brasil (infectados/nascidos vivos), como citomegalovirose (26/1000)<sup>2</sup> e herpes simples (1/5000)<sup>1</sup>.

Recebido em: 13/05/2013  
Aprovado em: 28/05/2014

Instituição:  
Grupo de Infectologia Pediátrica do  
Hospital das Clínicas da UFMG  
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:  
Roberta Maia de Castro Romanelli  
E-mail: rmcromanelli@ig.com.br

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão em que foi realizada busca em bases de dados da literatura médica (*National Library of Medicine – PubMed–MEDLINE; Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS; Scientific Eletronic Library Online – SCIELO*), além de referência de órgãos de saúde (*Center for Diseases Control and Prevention e Food and Drug Administration*). Os seguintes descritores foram utilizados: herpes simples; herpes zoster; varicela, citomegalovírus; transmissão vertical de doença infecciosa.

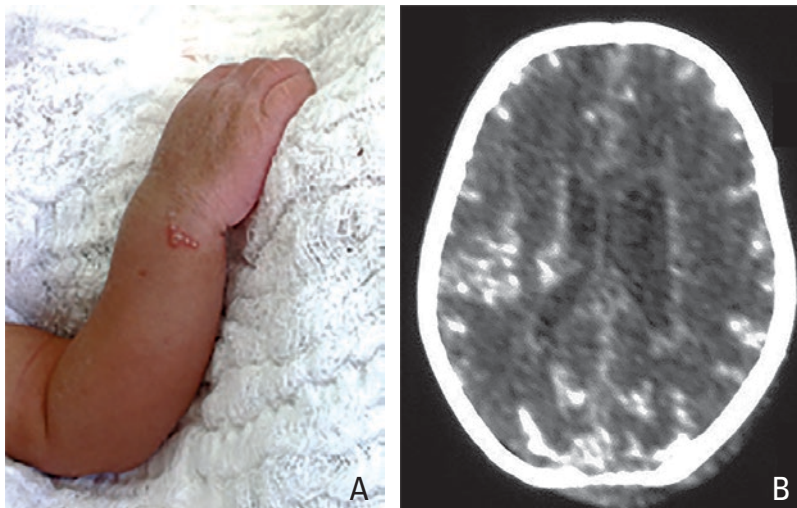
## ABORDAGEM DAS PRINCIPAIS INFECÇÕES CONGÊNITAS POR HERPES-VÍRUS, HERPES SIMPLEX VÍRUS (HSV), HERPES-VÍRUS 1 E 2

Embora rara, com prevalência em torno de 1% de transmissão, a infecção congênita pelo herpes simplex leva à alta morbimortalidade do recém-nascido. As manifestações podem ser mucocutâneas, neurológicas ou disseminadas (Figura 1). As formas disseminadas ocorrem em 50% dos

casos e apresentam 30% de mortalidade. Quando há acometimento do sistema nervoso, isoladamente ou em formas disseminadas, há probabilidade de anormalidades neurológicas ou sequelas em mais de 70% das crianças acometidas.<sup>3-5</sup> A infecção pode ocorrer em forma primária, mas também em recorrências com menos frequência. A correlação com algumas cepas e a transmissão ocorre principalmente pelo tipo II, mas infecção pelo tipo I, em formas agudas, já foram relatadas. A transmissão também está relacionada à excreção viral no trato genital.<sup>5,6</sup>

## Via de parto

O parto cesáreo é indicado para pacientes com manifestações clínicas e ativas ou pródromos no momento do parto, embora não elimine completamente o risco de transmissão, e deve ser realizado, preferencialmente, de forma eletiva se há ruptura de membranas em menos de quatro horas.<sup>5,7-9</sup> Há autores que recomendam a realização da cesárea se a infecção primária ocorreu nas últimas quatro a seis semanas de gestação, devido à replicação viral e produção de anticorpos insuficiente para proteção do recém-nascido.<sup>10</sup>



**Figura 1** - Manifestações clínicas e lesões cerebrais em herpes simplex congênito.

1A - Lesões vesiculares em recém-nascido com manifestações cutâneas de herpes simplex congênito.

1B - Tomografia computadorizada de encéfalo sem contraste evidenciando lesões hiperdensas difusas, periventriculares, corticais e subcorticais múltiplas de densidade cálcica, associada à hipodensidade difusa da substância branca com indefinição da transição corticossubcortical.

## Diagnóstico

Toda gestante ou parturiente deve ser investigada quanto à história de doença prévia e deve ser realizado exame físico para detecção de lesões ativas.<sup>5,9</sup> Atualmente, o *Center for Diseases Control and Prevention*<sup>11</sup> recomenda a sorologia em pacientes sintomáticas, embora não seja recomendada pelas diretrizes brasileiras. A história e orientações são determinantes para conduta e prevenção e alguns autores orientam à realização de testes sorológicos para triagem e testes virológicos e moleculares para o diagnóstico<sup>6</sup>. Gestantes com diagnóstico do primeiro episódio no primeiro trimestre de gestação podem ser seguidas com culturas, testes moleculares ou pesquisa de antígenos, com o objetivo de identificar replicação viral para contribuir na decisão sobre a via de parto<sup>10</sup>. A sorologia para HSV 1 e 2 também pode ser solicitada para a parturiente se disponível na maternidade.<sup>12</sup>

Apesar da cultura viral ser o método de mais sensibilidade, a reação em cadeia de polimerase (PCR) é a técnica indicada para o diagnóstico em espécimes do recém-nascido, especialmente em liquor e também em sangue. Material de superfície como conjuntiva, mucosa oral, nasofaringe e reto, além de lesões cutâneas, também pode ser obtido.<sup>11,12</sup> O recém-nascido exposto deve ser observado por sete a 14 dias, que se refere ao período de incubação do vírus. A

conduta diagnóstica para o recém-nascido pode ser estratificada de acordo com a sintomatologia e resultado da propedêutica, apresentada na Tabela 1.<sup>3,5,9,12-14</sup>

## Tratamento

### Gestante

O primeiro episódio de infecção em gestante deve ser tratado especialmente no terceiro trimestre de gestação e quando há evolução para parto vaginal, devido a elevadas taxas de transmissão vertical, em torno de 50%.<sup>5,10,12</sup> Os esquemas terapêuticos e de profilaxia citados na literatura<sup>4,10-14</sup> encontram-se na Tabela 2.

Embora não sejam drogas de escolha para a gestação, a experiência não tem demonstrado eventos adversos fetais ou neonatais, sendo que a maior experiência é com aciclovir. No entanto, durante a amamentação, apenas o aciclovir e o valaciclovir são descritos como seguros. Pacientes com herpes disseminado devem utilizar medicação endovenosa ou pode ser utilizada terapia endovenosa (10 mg/kg/dose de 8/8 horas) por dois a sete dias, com manutenção de tratamento oral até completar 10 dias. Os episódios de recorrência também podem ser tratados com esquemas de cinco dias.<sup>5,7,9</sup>

**Tabela 1 - Propedêutica com o recém-nascido exposto verticalmente ao herpes simplex**

Investigação	Propedêutica
- se assintomático, com 24 horas de vida	a) pesquisa de HSV DNA por reação em cadeia de polimerase em material de superfície (conjuntiva, mucosa oral, nasofaringe e reto) e sangue. b) sorologia pareada (IgM e IgG) com a mãe, para HSV tipo 1 e 2.
- se evoluir com sinais e sintomas, a qualquer momento	a) Investigação de órgãos-alvo: - hemograma; - função hepática; - liquor rotina;
- se pesquisa de HSV DNA por reação em cadeia de polimerase em qualquer material positiva	- eletroencefalograma e tomografia computadorizada de encéfalo (se houver acometimento do SNC); b) Investigação etiológica: - pesquisa de HSV DNA por reação em cadeia de polimerase em liquor (e material de lesões cutâneas e outro espécime, se presentes).

**Tabela 2 - Tratamento e profilaxia de infecção herpética em gestantes**

Antiviral	Dose
Primeiro episódio	Aciclovir 200 mg, 5 vezes ao dia OU Valaciclovir 500 mg de 12/12 horas (via oral, por 10 dias)
Episódio de recorrência	Aciclovir 200 mg, 5 vezes ao dia OU Valaciclovir 500 mg de 12/12 horas (via oral, por 5 dias)
Recorrências frequentes (profilaxia/terapia supressiva após 36 semanas de idade gestacional)	Aciclovir 400 mg de 8/8 horas

Há relato de utilização de profilaxia com aciclovir após 36 semanas para gestantes com manifestações recorrentes. No entanto, o efeito da profilaxia reduz de forma significativa a recorrência das lesões e a eliminação viral, embora a eficácia da redução da transmissão vertical para o recém-nascido ainda não esteja esclarecida<sup>7,10,15</sup>. Casos de ruptura prematura de membranas e conduta expectante com uso de aciclovir também já foram descritos.<sup>5</sup>

### Recém-nascido

O tratamento do recém-nascido deve ser realizado com aciclovir, de acordo com a forma de manifestação clínica. Além disso, pacientes que apresentem pesquisa de PCR viral positiva também devem ser tratados devido à rápida progressão e à gravidade da doença. A dose e o tempo são definidos de acordo com o forma clínica da infecção e a história de recorrências<sup>4,6,11-13</sup> e as recomendações encontram-se na Tabela 3.

Alguns autores indicam o início do tratamento empírico de recém-nascidos por parto vaginal de mãe com primoinfecção, especialmente prematuros e se houver ruptura de membranas acima de quatro a seis horas, independentemente de sintomas. Se a pesquisa de PCR viral for negativa, pode-se suspender o medicamento.<sup>11,12</sup>

White *et al.*<sup>14</sup> referiram, ainda, a persistência de PCR para HSV positiva em líquor após 21 dias de tratamento e necessidade de continuidade. Há, portanto, recomendação de repetição do PCR em líquor em casos de acometimento do sistema nervoso central após 21 dias de tratamento e suspensão do aciclovir apenas quando negativo.<sup>12</sup>

A literatura registra poucos casos em que há recorrência de lesões após suspensão do tratamento<sup>9,10,16</sup>. Terapia supressora com aciclovir (300 mg/m<sup>2</sup>/dia de 8/8h) pode ser utilizada; é recomendada após primeiro episódio de recorrência e deve ser mantida

por períodos de seis meses a um ano, pois há evidência de melhor evolução neurológica.<sup>4</sup>

### Aleitamento

A mulher com lesões herpéticas durante o período de aleitamento deve seguir precauções-padrão com higienização das mãos e cobertura das lesões até que estejam em fase de crosta e o aleitamento não esteja contraindicado. Se as lesões forem na mama, o recém-nascido não deve amamentar até a resolução das lesões, mas o aleitamento deve ser mantido em mama não afetada.<sup>11</sup>

### VARICELLA ZOSTER VIRUS (VZV) – HERPES-VÍRUS 3

Durante a gestação, o feto pode ser infectado pelo *Varicella zoster virus* (VZV) por transmissão transplacentária, mas o recém-nascido também pode ser acometido pelo contato com lesões vesiculares ou secreções respiratórias maternas.<sup>17</sup>

A infecção fetal ocorre, geralmente, durante infecção primária, ou seja, varicela. A viremia em reativação como o zoster é rara e está relacionada a pacientes com imunossupressão.<sup>17-19</sup> A maioria das infecções não apresenta manifestações, mas pode ocorrer infecção fetal, com zoster na infância.<sup>20</sup>

O primeiro relato de lesões fetais pelo varicela zoster ocorreu em 1947, chamada síndrome de varicela congênita (SVC).<sup>21</sup> Posteriormente, outras publicações revelaram que o risco de acometimento fetal está relacionado à menor idade gestacional, ocorrendo principalmente em oito a 20 semanas de idade gestacional, mas há raros que descrevem casos de até 30 semanas.<sup>19,22-25</sup> A prevalência da doença fetal é baixa, sendo inferior a 1% nos dois primeiros trimestres, quando é mais frequente.<sup>20</sup>

**Tabela 3 - Tratamento de infecção congênita pelo herpes simplex**

Antiviral	Dose
- forma cutânea - forma disseminada (sem acometimento do Sistema nervoso central)	Aciclovir 20 mg/kg/dose de 8/8h, via intravenosa, por 14 dias
- encefalite	Aciclovir 20 mg/kg/dose de 8/8h, via intravenosa, por 21 dias <b>Observação</b> - nova pesquisa de HSV DNA por reação em cadeia de polimerase deve ser realizada com 21 dias em líquor e o tratamento deve ser suspenso apenas quando negativo.
- recorrência	Aciclovir, 300 mg/m <sup>2</sup> /dia de 8/8h, via oral, por 6 meses a 1 ano

Embora o acometimento fetal seja raro, as lesões são graves, com reativações que levam retração em dermatomas acometidos, injúria do aparelho locomotor e do sistema nervoso central, além alta mortalidade.<sup>17,18</sup> A baixa resposta imune pode favorecer a disseminação e lesões nos tecidos acometidos.<sup>20</sup>

Além da transmissão intrauterina que pode levar à SVC, pode ocorrer transmissão no periparto, chamada varicela congênita ou perinatal. Isso ocorre quando a mãe exibe lesões entre cinco dias antes e dois dias após o parto e o recém-nascido manifesta alto risco de evoluir com doença grave, pois não há produção e passagem de anticorpos para o feto.<sup>19,20,26</sup>

### Diagnóstico

A varicela é uma doença exantemática papulovesicular, de evolução típica e permite o diagnóstico clínico. No entanto, pode haver necessidade de esclarecimento por sorologia (IgM por ELISA ou titulação por FAMA). Pesquisa do vírus por PCR DNA ou anticorpos monoclonais pode ser realizada em secreção de lesões e outros materiais.<sup>20,27</sup>

### Profilaxia e tratamento

A profilaxia com imunoglobulina<sup>11,17,20,28</sup> após exposição ou tratamento caso a gestante evolua com manifestações clínicas<sup>16,19,26</sup> está indicada pelo risco de doença grave e pneumonia pelo vírus, que aumenta 25 vezes, e a mortalidade alcança taxas de 20 a 45%. Não se tem comprovação do benefício quanto à prevenção da infecção e/ou doença fetal. No caso dos recém-nascidos, a profilaxia está indicada se a mãe

apresentou doença próxima do parto (cinco dias antes e dois dias após), com o objetivo de reduzir risco de doença grave. Além disso, recém-nascidos prematuros menores de 28 semanas, independentemente da história materna, e acima de 28 semanas, sem história materna de varicela prévia, devem receber imunoglobulina se forem expostos<sup>10,27,28</sup>. O aciclovir deve ser indicado para aqueles recém-nascidos que, apesar da indicação de imunoglobulina, evoluíram com doença, pois há probabilidade de doença neonatal grave<sup>27</sup>. A conduta com a gestante e o recém-nascido expostos ao *Varicella zoster* ou que tenham evoluído com doença clínica está apresentada na Tabela 4.

Considera-se que a imunoglobulina específica seja eficaz para o recém-nascido de mães com doença manifestada cinco dias antes a dois dias após o parto, mas devem ser levadas em consideração precauções de contato e respiratórias até que as lesões estejam em fase de crosta, o que ocorre entre cinco e sete dias de evolução da doença.<sup>20,27</sup>

Se no momento da alta for identificado irmão ou contatante domiciliar com a doença, deve-se considerar a evolução para fase de crosta das lesões, mas devem-se avaliar a história materna e o uso de profilaxia. Se a mãe tem história prévia ou sorologia positiva, deve-se liberá-la para casa com o recém-nascido. Se a mãe não apresentar história prévia e tiver sorologia negativa, pode ser administrada imunoglobulina para mãe e recém-nascido antes da alta.<sup>27</sup>

Nenhuma conduta está definida para a varicela neonatal adquirida após o parto, ou seja, com exposição pós-natal e que a doença se manifeste após o 10º dia de vida. Nesses casos, geralmente, a evolução é mais benigna, especialmente se a mãe tem história prévia com possibilidade de transferência de anticorpos.<sup>27</sup>

**Tabela 4 - Conduta com gestantes e recém-nascidos devido ao Varicella zoster**

Gestante	Profilaxia	Imunoglobulina específica (VZIG ou VARIZIG). Aciclovir oral para pacientes de risco (fumantes, doença pulmonar crônica, uso de corticoide sistêmico ou imunossupressão por doença de base).	125 U/ 10 kg, intramuscular, máximo 625 U, até 96 horas do contato <sup>1</sup> .  800 mg, de 6/6 horas, via oral, por sete dias, iniciada com sete dias após exposição (viremia secundária).
	Tratamento	Aciclovir	Oral – 80 mg/kg/dia (máximo 3.200 mg/dia) divididos em quatro doses (máximo de 800 mg/dose de 6/6 horas) por 10 dias. Endovenoso – 10 mg/kg/dose de 8/8h (30 mg/kg/dia) por 10 dias (se doença grave ou forma pulmonar e deve ser iniciado um a três dias após o início das lesões).
Recém-nascido	Profilaxia	Imunoglobulina (VZIG ou VARIZIG)	125 U, IM, dose única (se a mãe apresentou doença 5 dias antes e 2 dias após o parto; se recém-nascido teve contato e tem < 28 semanas de idade gestacional; se recém-nascido teve contato e tem > 28 semanas e a mãe não tem história de varicela).
	Tratamento	Aciclovir	500 mg/m <sup>2</sup> /dose, EV, de 8/8h por 10 dias.

Observação 1 - Embora não haja estudos com benefício da profilaxia para gestantes após 96 horas da exposição, a literatura recomenda imunoglobulina específica para crianças imunocomprometidas até 10 dias após o contato de varicela.<sup>11</sup>

Observação 2 - A vacina pode ser utilizada como profilaxia da infecção para mulheres com contato e sem história prévia no mínimo um mês antes da gestação.



## Aleitamento

O aleitamento não deve ser permitido para mulheres com lesões ativas, para evitar contato e transmissão do VZV ao seu recém-nascido. No entanto, o leite materno deve ser ordenhado e oferecido à criança. Além disso, a mãe com indicação deve receber imunoglobulina específica. A vacinação de puérperas como profilaxia após contato também pode ser considerada.<sup>11,27</sup>

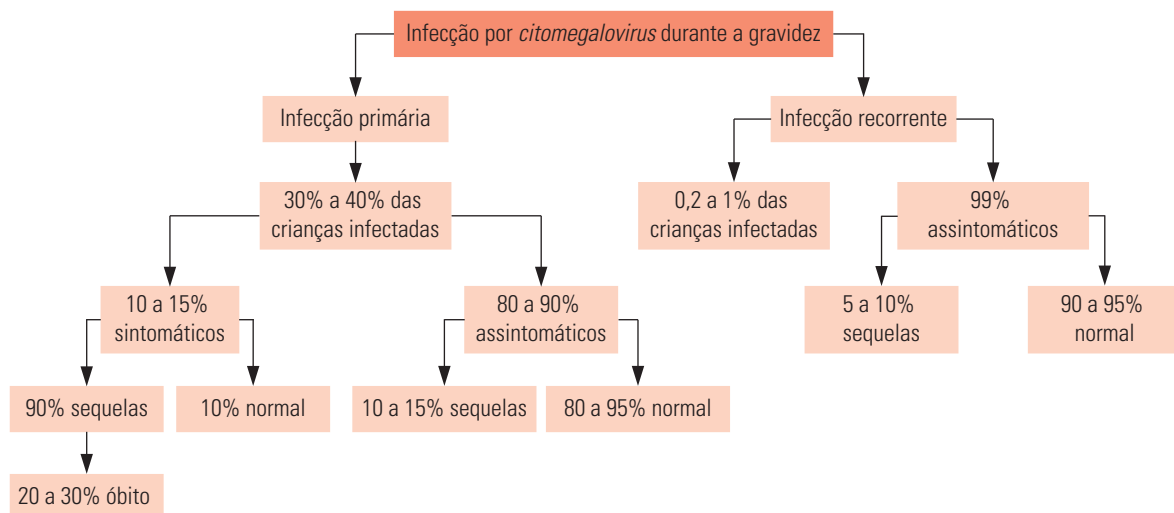
## CITOMEGALOVIRUS (CMV) – HERPES-VÍRUS 4

O citomegalovírus (CMV) é o agente mais frequente de infecção congênita no homem, ocorrendo em 0,2-2,2% de todos os nascidos vivos.<sup>29</sup> Sua prevalência, na população geral, aumenta com a idade, sendo influenciada pela localização geográfica, fatores culturais e socioeconômicos. Nos países em desenvolvimento, 80% da população adquirem a doença até os três anos e praticamente todos já foram infectados na fase adulta, enquanto nos países desenvolvidos essa taxa é de 40-60%.<sup>30</sup>

O CMV é um vírus DNA, da família *Herpesviridae*, caracterizado pela capacidade de manter-se replicando por longos períodos ou manter-se em latência. É excretado em diversos sítios (sangue, urina, leite, saliva, sêmen, secreção cérvix uterino e outros), possibilitando diversas formas de

transmissão. Fômites também podem ter papel na transmissão, pois tem sido demonstrado que o CMV mantém infectividade por horas em superfícies plásticas. A transmissão vertical ocorre por via transplacentária (infecção congênita), pelo canal de parto ou através do leite materno (infecção perinatal). A transmissão horizontal é resultado do contato com secreções contendo o vírus, geralmente saliva ou urina, sendo a via sexual também possível entre jovens e adultos sexualmente ativos. A infecção pode ainda ser transmitida iatrogenicamente por transfusão sanguínea ou transplante de órgãos. A excreção viral é prolongada; aproximadamente metade dos infectados por transmissão congênita apresenta virúria por seis anos.<sup>29</sup>

Ao contrário da rubéola e toxoplasmose, a citomegalovirose congênita pode ocorrer tanto após a infecção primária materna quanto após recorrência da infecção (reativação ou reinfeção). Existe expressivo número de cepas do CMV, semelhantes entre si, de modo que a primoinfecção pode fornecer imunidade parcial contra as outras cepas, proporcionando menos transmissão intrauterina e baixo risco de infecção fetal grave no caso de reinfeção.<sup>31</sup> A maioria das crianças acometidas é assintomática e 10 a 15% apresentam sequelas em longo prazo.<sup>32</sup> O fluxograma da Figura 2, adaptado de Raynor<sup>33</sup>, esquematiza as possíveis evoluções clínicas da doença.



**Figura 2** - Evolução clínica da infecção congênita pelo *Citomegalovirus*.  
 Fonte: adaptado de Raynor<sup>33</sup>.

## Manifestações clínicas

As manifestações clínicas podem ser agudas (forma sintomática) ou tardias (sequelas). Metade dos neonatos sintomáticos apresenta as formas mais graves, conhecidas como “doença da inclusão citomegálica” (Figura 3A), caracterizada por icterícia, hepatoesplenomegalia, petéquias, microcefalia, coriorretinite e calcificações cerebrais (Figuras 3B e 3C). Outros achados incluem prematuridade, crescimento intrauterino restrito, aumento das transaminases, trombocitopenia, hiperproteínoorraquia e evidências de hemólise. Os demais neonatos possuem esses sintomas isoladamente ou em várias combinações. As principais sequelas encontradas são as neurológicas e as auditivas, ocorrendo mesmo em crianças assintomáticas ao nascimento.<sup>30-32</sup>

O CMV é a causa mais comum de perda auditiva neurossensorial não hereditária em crianças.<sup>33-36</sup> Estudo com 190 crianças sintomáticas demonstrou que petéquias e crescimento intrauterino restrito são fatores de risco independentes para perda auditiva e que o envolvimento do sistema nervoso central ao nascimento não prediz perda auditiva.<sup>34</sup>

Noyola *et al.*<sup>35</sup> concluíram, em estudo com 41 crianças sintomáticas, que microcefalia ao nascimento é o preditor mais específico de déficit cognitivo em crianças sintomáticas e que a combinação de tomografia computadorizada de crânio (TC) e perímetro cefálico normais implicam bom prognóstico cognitivo.

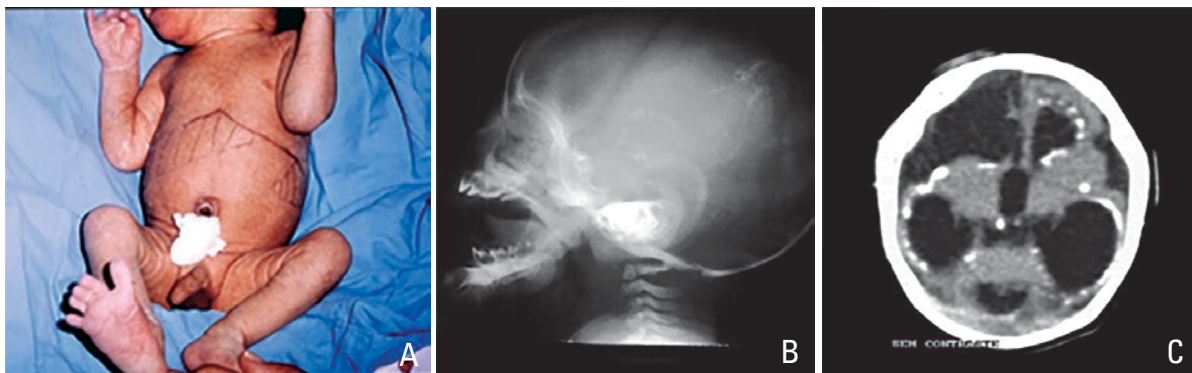
## Diagnóstico

### Pré-natal

A pesquisa do CMV não faz parte do *screening* sorológico realizado no pré-natal de muitos países, incluindo o Brasil. O vírus está amplamente distribuído no ambiente e a maioria das primoinfecções ocorrem ainda na infância, com baixa morbidade fetal e ausência de terapia efetiva para a gestante. Embora não seja recomendado em ações de saúde pública, o *screening* para CMV na gravidez tem sido sugerido por alguns autores<sup>37,38</sup>, como mostra a Tabela 5.

**Tabela 5 - Screening para citomegalovírus sugerido durante a gestação**

<b>Situação 1: IgG- e IgM- = ausência de imunidade</b>
Orientar a respeito das medidas profiláticas. Não há consenso sobre como proceder. Pode-se repetir a sorologia apenas no último trimestre ou trimestralmente
<b>Situação 2: IgG+ e IgM- = imunidade antiga</b>
Apesar do risco de recorrência de infecção, no momento não se recomenda acompanhamento sorológico
<b>Situação 3: IgG+ e IgM+ = suspeita de infecção aguda ou IgM residual</b>
Realizar teste de avididade de IgG. Se baixa avididade, considerar infecção aguda e encaminhar a gestante para propedêutica fetal. Se alta avididade, a interpretação depende da idade gestacional: < de 20 semanas trata-se de uma infecção antiga com IgM residual; > de 20 semanas a interpretação só será possível se a paciente tiver sorologia prévia.
<b>Situação 4: IgG- e IgM+ = suspeita de infecção aguda ou IgM falso-positivo</b>
Realizar nova sorologia após três semanas. Se se mantiver esse resultado, trata-se de IgM falso-positivo. Caso haja a positividade do IgG e/ou aumento do título de IgM, considerar infecção aguda e encaminhar a gestante para propedêutica fetal.



**Figura 3 - Manifestações clínicas e lesões cerebrais em citomegalovirose congênita.**  
 3A - Recém-nascido sintomático ao nascimento, com exantema, hepatoesplenomegalia e icterícia;  
 3B - Calcificação intracraniana na radiografia simples de crânio;  
 3C - Tomografia computadorizada de encéfalo com calcificação intracraniana periventricular.

## Pós-natal

O diagnóstico do recém-nascido deve ser realizado o mais precocemente possível, preferivelmente antes de duas a quatro semanas. Após três semanas de vida, é difícil diferenciar infecção intrauterina de perinatal, a menos que manifestações como coriorretinite e ventriculite estejam presentes.<sup>11</sup> Os exames propostos para definição etiológica da infecção estão apresentados na Tabela 6.

**Tabela 6 - Propedêutica indicada para diagnóstico de citomegalovirose congênita**

Cultura viral:	<p>Padrão-ouro                  Amostra para isolamento: sangue ou urina                  Tempo de realização: 3-5 dias                  Negativo se não houver crescimento em um mês                  Especificidade: 100%</p>
PCR-DNA:	<p>Extremamente sensível, detectando quantidades mínimas de DNA viral de várias amostras clínicas. Pode ser PCR-DNA qualitativo (não prediz doença) ou quantitativo. Falso-positivos ocorrem por contaminação.                  Amostra utilizada: urina ou saliva (para forma congênita a amostra deve ser coletada nas primeiras três semanas de vida)                  Tempo de realização: 24h                  Sensibilidade: 70-100%                  Especificidade: 100%</p>
Sorologias:	<p>Sensibilidade varia de acordo com método utilizado e a época da coleta.                  Deve ser realizada nos primeiros dias de vida, pareada com a sorologia materna, e posteriormente de forma seriada. Vários métodos podem ser utilizados: a fixação de complemento e a hemaglutinação indireta detectam predominantemente anticorpos IgG.                  A imunofluorescência (IFI) tem a vantagem de detectar IgM (sensibilidade 45%).                  ELISA, além de mais sensibilidade (75%) e mais disponibilidade de reagentes comerciais.                  Para diagnóstico da forma congênita deve ser feita a sorologia nas primeiras três semanas de vida, pareada com sorologia materna.</p>
Antigenemia pp65:	<p>Deteção de antígeno do CMV por anticorpo monoclonal (IFI)                  Amostra: sangue                  Tempo para realização: 48-72h                  Sensibilidade: 100% nas infecções sintomáticas e 25-50% nas assintomáticas                  Especificidade: 100%</p>

Além da propedêutica para confirmação do diagnóstico, a investigação de acometimento de órgãos-alvo deve ser realizada, incluindo hemograma, função hepática, ultrassonografia transfontanelar (se necessário, tomografia computadorizada de crânio), fundoscopia e audiometria. Os RNs com confirmação do diagnóstico e evidência de acometimento desses órgãos devem ser submetidos a exame de liquor (com rotina e pesquisa de PCR para CMV no liquor para avaliar acometimento de sistema nervoso central). A decisão terapêutica deve considerar o acometimento desses órgãos.<sup>11,29-32</sup>

## Tratamento

Atualmente, o tratamento da infecção congênita pelo CMV tem sido indicado para crianças sintomáticas identificadas no primeiro mês de vida. O antiviral utilizado é o ganciclovir, um análogo da guanosina com estrutura similar ao aciclovir, porém com ação 30 vezes mais ampla que este contra o CMV. Vários trabalhos têm sido realizados, porém, doses e tempo de tratamento ainda continuam em investigação.<sup>11</sup> Alguns estudos revelaram benefício do tratamento devido à parada de progressão da perda auditiva.<sup>39-41</sup> Sabe-se que o ganciclovir diminui ou impede a multiplicação viral e inibe sua disseminação, entretanto, após descontinuação da terapia há reinício da replicação viral, por isso o tratamento de manutenção tem sido questionado com valganciclovir.<sup>39</sup>

Em geral, o ganciclovir é bem tolerado, eventualmente apresentando náusea, vômito e cefaleia com a administração. O principal efeito adverso é a mielotoxicidade, necessitando de monitorização com hemograma, íons, função renal e hepática em dias alternados durante a indução e semanalmente na manutenção.<sup>41</sup> A Tabela 7 apresenta os critérios de inclusão e exclusão de tratamento, além de recomendações orientações para administração da droga e controle laboratorial do tratamento.<sup>11,32,36,40,-42</sup>

Ressalta-se que estudos têm sido conduzidos com uso de imunoglobulina hiperimune específica em gestantes infectadas e avaliação do acometimento e sintomatologia do feto e recém-nascido.<sup>44-46</sup>

## Aleitamento

O aleitamento materno é permitido. Embora exista a preocupação em transmissão do CMV pelo leite materno para prematuros abaixo de 32 semanas ou menores de 1.500 g, são poucos os casos relatados de recém-nascidos com aquisição perinatal do vírus que evoluíram com doença sintomática aguda (com manifestações de disseminação, ressaltando-se plaquetopenia, neutropenia, acometimento hepático e pulmonar), aparentemente sem sequelas. Assim, a suspensão do leite materno não deve ser uma rotina, devido aos benefícios do aleitamento, mas é uma conduta a ser considerada em casos de doença aguda materna confirmada e se o recém-nascido apresentar alto risco de doença. O leite materno pasteurizado pode ser utilizado nesses casos.<sup>11,27</sup>



**Tabela 7 - Critérios de inclusão e exclusão do tratamento de citomegalovirose congênita e orientações para administração e monitoramento do aciclovir**

<b>1- Critérios de inclusão para tratamento</b>
RNs sintomáticos com evidências de envolvimento SNC, incluindo calcificações intracranianas, microcefalia, atrofia cortical, líquor alterado, coriorretinite e surdez. RN com pneumonite intersticial pelo CMV Idade < 1 mês na ocasião do diagnóstico Peso > 1.200 gramas
<b>2- Critérios de exclusão para tratamento</b>
RNs assintomáticos RNs sintomáticos sem envolvimento do SNC, exceto pneumonite intersticial ou formas graves/disseminadas (acometimento pulmonar, gastrintestinal/ hepático e medular).
<b>3- Administração da droga</b>
Ganciclovir, dose de 8 a 12 mg/kg/dia, 12/12 horas, diluído em NaCl 0,9% ou SGI 5%, diluição de 10 mg/mL, infusão lenta em 1 hora, apresentação em ampola 500 mg/10 mL.
<b>4- Modificações da dose</b>
Neutropenia (<500 cels/mm <sup>3</sup> ) e plaquetopenia (<50.000 cels/mm <sup>3</sup> ): redução da dose para 4 a 6 mg/kg/dia Observação - se essas alterações persistirem por mais de uma semana ou houver piora, a droga deverá ser suspensa até a normalização desses parâmetros laboratoriais.
<b>5- Controle laboratorial durante o tratamento</b>
Hemograma completo com plaquetas, ureia e creatinina, aminotransferases e bilirrubina seriada, no mínimo semanal.

Observação 1 - A monitorização com PCR para CMV na urina (semanal) e líquor (com 21 e 42 dias) é citada para avaliação de sua negatividade e consideração sobre resposta terapêutica<sup>41</sup>.  
Observação 2 - Atualmente, o valganciclovir tem sido estudado e é citado com equivalência ao ganciclovir como possibilidade terapêutica na dose de 16 mg/kg/dia, via oral, de 12/12h, por seis semanas<sup>11,43</sup>.

## CONCLUSÃO

Ressalta-se a importância da prevenção e do diagnóstico precoce das infecções por herpes-vírus na gestante e do recém-nascido para permitir investigação de órgãos-alvo acometidos e tratamento específico quando indicado. A utilização de reação em cadeia de polimerase para esses vírus tem sido amplamente utilizada em diversos espécimes clínicos, com alta sensibilidade e especificidade e devem ser incluídas na investigação diagnóstica.

## REFERÊNCIAS

- Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY. Infecções congênicas e perinatais. *J Pediatr (Rio J)*. 1999; 75(Supl. 1):s15-30.
- Yamamoto AY, Figueiredo LTM, Mussi-Pinhata MM. Prevalência e aspectos clínicos da infecção congênita por citomegalovírus. *J Pediatr (Rio J)*. 1999; 1:23-8.
- Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Frenkel LM, Gruber WC, et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics*. 2001; 108(2):223-9.
- Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, Powell DA, Storch G, Ahmed A, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6; 365(14):1284-92.
- Westhoff GL, Little SE, Caughey AB. Herpes simplex virus and pregnancy: a review of the management of antenatal and peripartum Herpes infections. *Obstet Gynecol Survey*. 2011; 66(10):629-38.
- Corey L, Wald A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med*. 2009 Oct 1; 361(14):1376-85.
- Hollier LM, Workowski K. Treatment of sexually transmitted infections in women. *Infect Dis Clin North Am*. 2008; 22(4):665-91.
- Money D, Steben M, Infectious Diseases Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Guidelines for the management of herpes simplex virus in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008; 30(6):514-26.
- Romanelli RMC, Lima SSS, Viotti LV, Clemente WT, Aguiar RA, Silva Filho AL. Doenças sexualmente transmissíveis na mulher: como abordar? *Femina*. 2010; 38(9):445-58.
- Straface G, Selmin A, Vicenzo Z, DeSantis M, Ercoli A, Scambia G. Herpes simple x virus infection in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2012; 2012:385697.
- American of Pediatrics. Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases. 29<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elk Grove Village; 2012.
- Kimberlin DW, Baley J. Committee on infectious diseases; Committee on fetus and newborn. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. *Pediatrics*. 2013 Feb; 131(2):e635-46.
- Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates. *Herpes*. 2004; 11(Suppl 2):65A-76A.
- White JC, Magee SR. Neonatal herpes infection: case report and discussion. *J Am Board Fam Med*. 2011; 24(6):758-62.
- Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1):CD004946.
- Romanelli RMC, Loutfi KS, Cunha Filho JM. Herpes simplex neonatal recorrente – Relato de caso. *Rev Med Minas Gerais*. 2010; 20(4Supl 2):S34-8.
- Tan MP, Koren G. Chickenpox in pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2006; 21:410-20.
- Higa K, Dan K, Manabe H. Varicella-zoster virus infection during pregnancy: hypotesis concerning the mechanisms of congenital malformations. *Obstet Gynecol*. 1987; 69:214-22.
- Enders G, Miller E. Varicella and herpes zoster in pregnancy and the newborn. In: Arvin AM, Gershon AA. *Varicella Zoster Virus – Virology and Clinical Management*. VZV Research Foundation. United Kingdom: Cambridge University Press; 2000. p. 317-47.
- Smith CK, Arvin AM. Varicella in the fetus and newborn. *Sem Fetal Neonat Med*. 2009; 14:209-17.
- Laforet EG, Lynch CL. Multiple congenital defects following maternal varicella. *New Eng J Med*. 1947; 236(15):534-7.

22. Miller E, Watson JEC, Ridehalgh MKS. Outcome in the newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet*. 1989; 2(8659):371-3.
23. Bai A, Jacob T. Congenital skin ulcers following varicella in late pregnancy. *J Pediatr*. 1979; 94(1):67.
24. Enders G, Miller E, Watson JC, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: a prospective study of 1739 cases. *Lancet*. 1994; 343:1548-51.
25. Harger JH, Ernerst JM, Thurnau GR, Moawad A, Thom E, Landon MB, *et al*. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2002; 100(2):260-5.
26. Mirlesse V, Lebon P. La varicelle au cours de la grossesse. *Rev Franc Lab*. 2003; 353:49-53.
27. Remington JS, Kein JO, Wilson CB, Baker CJ. Infectious diseases of the fetus and the newborn. 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
28. Food and Drug Administration (FDA). Varicella zoster immune globulin – anticipated short supply and alternative product availability under a investigational new drug application expanded protocol. 2006, Feb 8 [Cited 2006 Oct 16]. Available from: <http://www.fda.gov/cber/infosheets/mphvzig020806.htm>.
29. Demmler GJ. Cytomegalovirus. *In: Krugman's infectious diseases of children*. 11<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby; 2004, p. 47-72.
30. Lazzarotto T, Varani S, Guerra B, Nicolosi A, Lanari M, Landini MP. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2000; 137(1):90-5.
31. Demmler GJ. Cytomegalovirus. *In: Feigin RD, Cherry JD. Textbook of pediatric infectious diseases*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2009. p. 2022-42.
32. Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(suppl 4):S178-81.
33. Raynor DB. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Semin Perinatol*. 1993; 17:394-402.
34. Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF, *et al*. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2002; 110(4):762-7.
35. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, *et al*. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2001; 138(3):325-31.
36. Fowler KB. Congenital Cytomegalovirus infection: audiologic outcome. *Clin Infect Dis*. 2013; 57 (suppl 4):S182-4.
37. Munro SC, Hall B, Whybin LR, Leader L, Robertson P, Maine GT, *et al*. Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women. *J Clin Microbiol*. 2005; Sept 4(9):4713-8.
38. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007; 17:253-76.
39. Michaels MG, Greenberg DP, Sabo DL, Wald ER. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22(6):504-8.
40. Whitley RJ, Cloud G, Gruber W, Storch GA, Demmler GJ, Jacobs RF, *et al*. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a Phase II. *J Infect Dis*. 1997; 175(5):1080-6.
41. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, *et al*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. 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.
42. Plosa EJ, Esbenshade JC, Fuller P, Weitkan JH. Cytomegalovirus infection. *Pediatr Rev*. 2012; 33(4):156-63.
43. Kimberlin DW, Acosta EP, Sanchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, *et al*. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis*. 2008 Mar 15; 197(6):836-45.
44. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, *et al*. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. CHIP Study Group. *N Engl J Med*. 2014 Apr 3; 370(14):1316-26.
45. Adler SP, Nigro G. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(suppl 4):S189-92.
46. Nigro G, Adler SP. Hyperimmunoglobulin for prevention of congenital cytomegalovirus disease. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(suppl 4):S193-5.