

Artigo de Investigação Médica

Mestrado Integrado em Medicina – 2009/2010

Infecção aguda por Citomegalovírus em imunocompetentes

**Estudo retrospectivo dos internamentos decorridos
num período de 5 anos no Hospital de Santo António**

Autor: Isabel Caldas Magalhães

isabelcaldas@gmail.com

Orientador: Rosa Maria de Castro Ribeiro

Co-orientador: Sara Isabel Mendes Rocha

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto /
Centro Hospitalar do Porto

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar, 2, 4099-003 Porto

Junho de 2010

Resumo

Introdução: O Citomegalovírus humano (CMV) é um organismo ubiqüitário e importante agente patogénico em grávidas e imunodeprimidos, sendo considerado inofensivo nos imunocompetentes. Contudo, existem na literatura descrições de doença grave causada pelo CMV neste último grupo, com atingimento em diferentes órgãos e por isso diferentes apresentações. A evolução clínica é variável, podendo ocorrer desde resolução espontânea até morte.

Objectivos: Caracterizar uma população de doentes imunocompetentes submetidos a internamento devido a doença grave por CMV e alertar a comunidade médica para esta patologia e suas particularidades, nomeadamente diagnósticas.

Metodologia: Foram pesquisados os doentes internados no Hospital de Santo António num período de 5 anos com diagnóstico de Doença por Citomegalovírus. Excluíram-se os doentes imunodeprimidos. A análise foi efectuada usando os programas Excel[®] e Epi Info[™].

Resultados: Numa amostra de 90 doentes internados por doença por CMV, 9% eram imunocompetentes. A colite e a hepatite foram as apresentações mais frequentes. Os tempos de diagnóstico e de internamento médios foram 12 e 32 dias, respectivamente. Morreram 2 doentes (25%) e foram factores de mau prognóstico a idade avançada e as comorbilidades, nomeadamente Diabetes Mellitus tipo 2. A antigenemia foi positiva em 86% dos casos conhecendo-se o resultado após 2 dias.

Conclusões: A doença por CMV em imunocompetentes não é tão rara quanto se pensa e a sua mortalidade não é desprezível. Por não ser um diagnóstico frequente, condiciona o pedido de inúmeros exames complementares de diagnóstico, resultando em invasão, aumento dos custos, e ansiedade no doente e médico. A antigenemia pp65 é um exame rápido, barato, com elevada sensibilidade e especificidade, que pode ser usado para afirmar o diagnóstico de doença por CMV num doente imunocompetente que se apresente com síndrome mononucleósica, associado ou não a outras manifestações de órgão.

Palavras Chave: Citomegalovírus, Imunocompetente, Infecção, Doença Aguda, Grave.

Agradecimentos

À minha orientadora, por ter aceite apoiar-me neste trabalho apesar do seu “tempo contado”, pela ajuda, formação, incentivo, e pela amizade com que sempre me recebeu.

À minha co-orientadora, pelo apoio absoluto e incansável do princípio ao fim do trabalho, e pelo sorriso e prontidão com que sempre me recebeu, independentemente das adversidades do dia-a-dia.

Ao Dr. Arlindo Guimas, por me ter incentivado na realização deste trabalho.

À Dra. Ana Paula Castro do Serviço de Microbiologia pela disponibilidade e ensinamentos sobre as técnicas de diagnóstico do Citomegalovírus.

Lista de Abreviaturas

ALT – Alanina Aminotransferase

AST – Aspartato Aminotransferase

CMV – Citomegalovírus Humano

DM – Diabetes Mellitus

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

Dn – Doente n, n=[1;8]

DNA – ácido desoxirribonucleico

FA – Fibrilhação Auricular

GI - Gastrointestinal

HSA – Hospital de Santo António

HTA – Hipertensão Arterial

ICD9 – International Classification and Diagnosis 9th revision

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

PCR – Proteína C reactiva

PCR-DNA – *Polimerase Chain Reaction* do ácido desoxirribonucleico

RNAm – Ácido ribonucleico mensageiro

TC – Tomografia Computadorizada

VS – Velocidade de sedimentação

Lista de Ilustrações

Tabelas

Tabela I.	Distribuição dos indivíduos com doença por CMV por condição prévia: imunodeprimido vs. Imunocompetente	4
Tabela II.	Resumo dos principais parâmetros analisados	4
Tabela III.	Métodos de diagnóstico usados para comprovar infecção por CMV	8

Gráficos

Gráfico 1.	Distribuição da Idade por Sexo	5
Gráfico 2.	Comorbilidades	5
Gráfico 3.	Sazonalidade	5
Gráfico 4.	Forma de Apresentação	6
Gráfico 5.	Demora média de Internamento em função do sexo e idade	6
Gráfico 6.	Sintomas	7
Gráfico 7.	Linfocitose e Atipia	7
Gráfico 8.	Positividade e Demora Média de cada exame	8
Gráfico 9.	Tratamento	9
Gráfico 10.	Evolução	10

Índice

Resumo	ii
Agradecimentos	iii
Lista de Abreviaturas	iv
Lista de Ilustrações	v
Introdução.....	1
Materiais e Métodos.....	3
Resultados	4
Discussão	11
Conclusões.....	14
Referências	15

Introdução

O Citomegalovírus Humano (CMV) é um organismo ubiqüitário com uma prevalência estimada em 40-100% (Krech U, 1973). Pertence à sub-família dos Betaherpesvirinae, sendo constituído por uma cadeia dupla de DNA, quatro tipos de RNAm, uma cápside proteica e um envelope lipoproteico (Prescott et al, 2005). A sua replicação, lenta, ocorre no núcleo celular, podendo causar lise da célula ou infecção latente (Hirsch MS, 2008), esta última particularmente nas células da linhagem mielóide (Taylor-Wiedeman J et al, 1991).

Capaz de infectar qualquer indivíduo, este vírus condiciona um amplo espectro de manifestações, desde a infecção assintomática até formas severas. A primo infecção ocorre habitualmente nos primeiros anos de vida, sendo maioritariamente assintomática ou apresentando-se, em 10% dos casos, como síndrome mononucleósica (Lesprit P et al, 1998). A prevalência aumenta com a idade e é inversamente proporcional às condições socio-económicas e grau de desenvolvimento do país (Krech U, 1973).

O CMV desenvolveu muitos mecanismos de fuga ao reconhecimento pelo hospedeiro. Apenas 45 a 57 dos 252 genes do seu DNA codificam a função replicativa (Dunn W et al, 2003), e pensa-se que a grande maioria das proteínas virais são dedicadas à modulação das respostas celulares e imunológicas do hospedeiro, condição evolutiva fundamental para a sobrevivência do CMV (Soderberg-Nauclér C, 2006). Uma vez infectado, o hospedeiro é incapaz de eliminar o vírus, característica comum à família dos Betaherpesvirinae. O vírus latente é reactivado intermitentemente, a maioria das vezes sem originar sintomas, sendo, no entanto, libertado nos diversos fluídos corporais do hospedeiro (Cannon MJ e Davis KF, 2005). Nesta altura há capacidade de transmissão da infecção, particularmente através da saliva e da urina (Stagno S, 2001) mas também de sangue, leite materno, sémen e muco cervical (Freeman RB, 2009). A transmissão necessita de um contacto muito próximo e prolongado (Hirsch MS, 2008).

A identificação de infecção por este agente pode ser feita através de diversos métodos, dos quais de destacam, na prática clínica, a serologia (IgM e IgG), a antigenémia pp65, o PCR-DNA e o exame histológico. Na literatura, a maioria dos relatos da sensibilidade e especificidade dos métodos de diagnóstico de infecção por CMV referem-se a grávidas ou a imunodeprimidos, nomeadamente transplantados. Apesar da fiabilidade destes exames não ter sido testada em doentes imunocompetentes, acredita-se que seja semelhante.

O diagnóstico serológico pode ser feito através de três métodos: IgM, conversão das IgG às 4 semanas e a avidéz das IgG, sendo os dois primeiros os mais usados. Contudo, têm algumas limitações: a IgM está associada a falsos positivos (Genser B et al, 2001), e a conversão das IgG é muito demorada, o que dificulta o diagnóstico em fases de doença aguda. Diversos estudos demonstraram que a antigenemia pp65 e o PCR-DNA tem sensibilidade e especificidade elevadas na detecção precoce de infecção por CMV, sendo técnicas de execução rápida (Caliendo A et al 2000; Weinberg A et al, 2000; Gentile G et al, 2006). A nível analítico, a infecção por CMV cursa tipicamente com linfocitose, mais de 10% de linfócitos atípicos e elevação moderada das aminotransferases (Hirsch MS, 2008). Outras alterações frequentes são a anemia, trombocitopenia, e elevação dos marcadores de inflamação proteína C reactiva (PCR) e velocidade de sedimentação (VS).

Em termos clínicos, o CMV pode cursar com doença grave, particularmente no recém-nascido aquando de infecção congénita (Stagno S et al, 1986), e nos imunodeprimidos, nomeadamente transplantados e doentes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), sendo considerado inofensivo nos imunocompetentes. No entanto, apesar de a fisiopatologia não estar totalmente esclarecida, encontram-se algumas descrições na literatura de doença grave causada pelo CMV em indivíduos sem défice imunológico aparente, na sua maioria sob a forma de *case report*, e também alguns artigos de revisão. Tal como nos imunodeprimidos, os órgãos alvo são múltiplos e as manifestações clínicas dependentes dos sistemas atingidos, embora a febre e o mau estar geral pareçam ser uma constante. Assim, descrevem-se casos de colite, encefalite, hepatite, uveíte e pneumonite, por ordem decrescente de frequência (Rafailidis PI et al, 2008).

Atendendo a estas descrições, a doença aguda por CMV em imunocompetentes, apesar de invulgar, pode assumir uma gravidade considerável. Pretende-se com este estudo identificar e caracterizar os doentes imunocompetentes internados com doença grave por CMV num período de 5 anos e alertar a comunidade médica para esta patologia e suas particularidades, nomeadamente diagnósticas.

Materiais e Métodos

Realizou-se um estudo observacional, descritivo e de direcção retrospectiva. Para tal, foram pesquisados nos registos informáticos do Hospital de Santo António (HSA) – Centro Hospitalar do Porto todos os doentes internados no período compreendido entre 1 de Julho de 2004 e 30 de Junho de 2009 com diagnóstico de “Doença por Citomegalovírus”, segundo ICD9.

Foram excluídos todos os doentes com imunodepressão, nomeadamente transplante prévio de órgão, imunodeficiência congénita, infecção VIH/SIDA, doença auto-imune, neoplasia e terapêutica imunodepressora, incluindo corticoterapia, nos meses prévios à infecção.

As grávidas e as crianças foram excluídas, por se tratarem de grupos de risco diferentes, com particularidades próprias.

Consultaram-se os processos clínicos tendo-se retirado dados de acordo com protocolo criado (Anexo 1): caracterização da amostra em termos epidemiológicos, clínicos, de investigação diagnóstica, tratamentos efectuados, tempo de internamento e evolução clínica.

A análise dos dados foi efectuada com recurso ao programa Excel[®] da Microsoft Office 2003 e Epi Info[™] do Center of Disease Control and Prevention dos National Instituts of Health Norte Americanos.

Resultados

Foram identificados 104 indivíduos com diagnóstico de Doença por CMV. Destes, 13 eram crianças/grávidas e um doente não apresentava confirmação laboratorial de infecção por CMV, tendo sido excluídos. Dos 90 restantes, apenas 8 eram imunocompetentes (9%) (Tabela I).

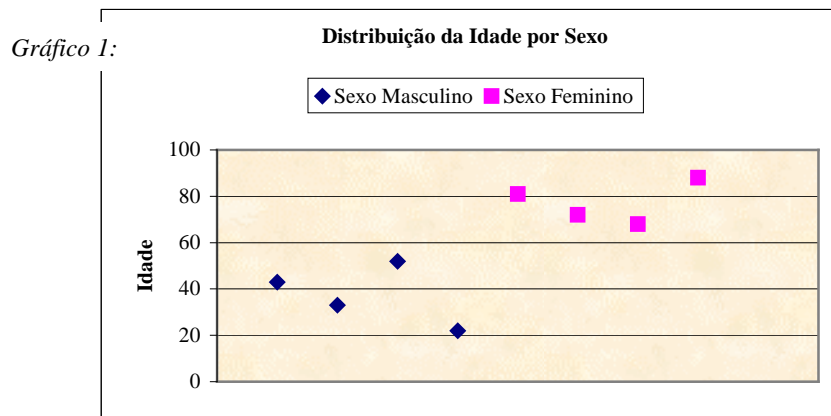
Condição prévia	Nº doentes	TOTAL	Frequência(%)
T. Hepático	13	82	91
T. Renal	38		
T. Hepato-renal	4		
VIH	16		
Doença AI	8		
Neoplasia	3		
Imunocompetente	8	8	9

Tabela I – Distribuição dos indivíduos com doença por CMV por condição prévia: imunodeprimido vs. imunocompetente. Legenda: T, Transplante; VIH, Vírus da Imunodeficiência Humana; AI, Autoimune

A amostra é pequena, impossibilitando resultados estatisticamente significados. A tabela II apresenta sumariamente a população estudada.

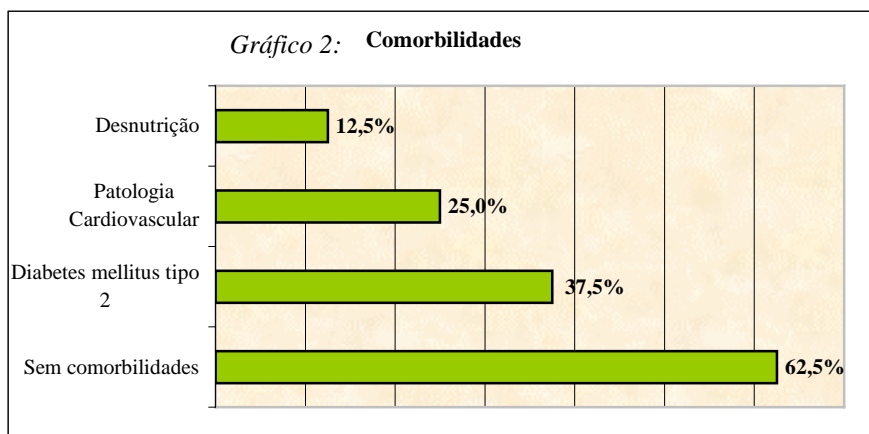
Dn	Apres	Sexo	Idade	CM	NºDI	NºDD	Febre	SM	Trat	Evol
D1	C, H, P	M	43	-	19	7	Sim	Sim	Ganc	Fav
D2	C	F	81	DM2, CV, R,	73	30	Sim	Sim	Ganc	Morte
D3	C	F	72	DM2, CV	59	16	Sim	Sim	Ganc	Morte
D4	C	F	68	DM2, D, DII*	68	12	Não	Não	Valg	Fav
D5	H	M	33	-	9	6	Sim	Sim	Sup	Fav
D6	H	M	52	-	9	6	Sim	Sim	Valg	Fav
D7	N	M	22		29	2	Sim	Sim	Ig, Sup	Fav
D8	Hem	F	88	-	16	15	Não	Não	Ig, Sup	Fav

Tabela II – Resumo dos principais parâmetros analisados. Legenda: Dn, Doente (n); Apres, Apresentação; C, Colite; H, Hepatite; P, pneumonite; Hem, hematológica; N, Neurológico; M, masculino; F, feminino; CM, Co-morbilidades; DM2, Diabetes Mellitus tipo 2; CV, cardiovascular; R, respiratória; D, Desnutrição; DII*, Doença Inflamatória Intestinal diagnosticada neste internamento; Nº DI, Número de Dias de Internamento; NºDD, Número de Dias até ao Diagnóstico; SM, Síndrome Mononucleósica; Diag, Diagnóstico; Trat, Tratamento; Ganc, Ganciclovir; Valg, Valganciclovir; Sup, Suporte Ig, Imunoglobulinas; Evol, Evolução; F, favorável.

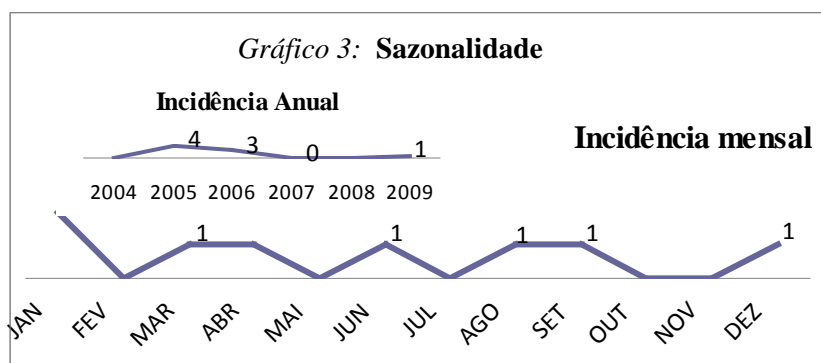


A distribuição por sexo foi equitativa. A média das idades foi de 57,4 anos, com mínima e máxima de 22 e 88 anos, respectivamente (Gráfico 1).

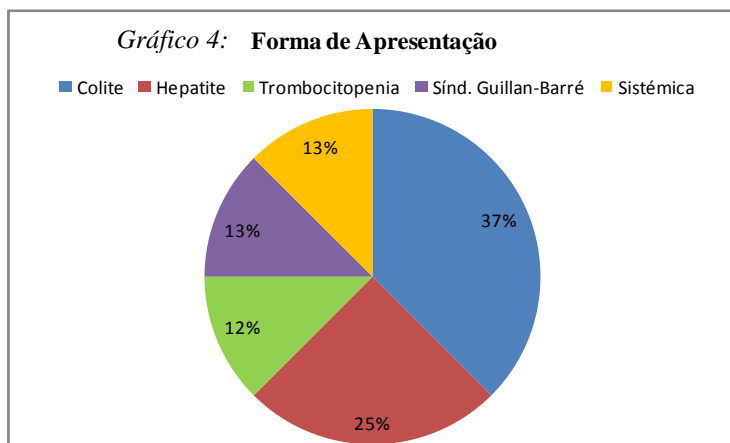
Apenas 3 doentes (37,5%) apresentavam comorbilidades, com destaque para a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) nos 3 doentes, a patologia Cardiovascular em 2 e a Desnutrição em apenas 1 (Gráfico 2). Os doentes com comorbilidades apresentaram exclusivamente colite. Foi efectuado co-diagnóstico de Doença de Crohn num doente (D4).



A data de admissão variou ao longo do ano, não sendo aparente sazonalidade da doença (Gráfico 3).

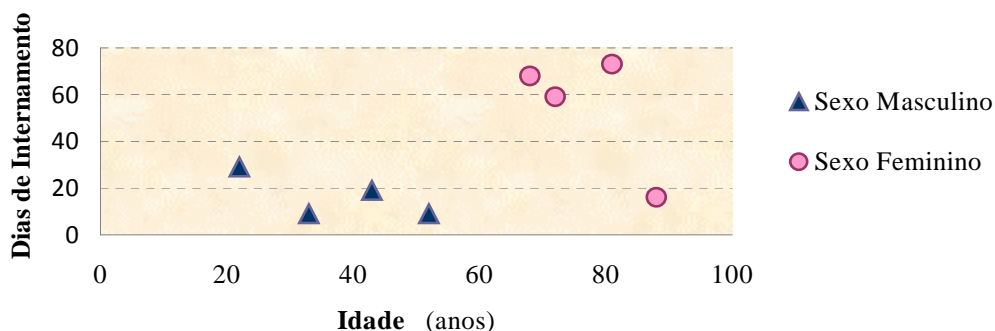


A infecção apresentou-se, por ordem decrescente de frequência, como colite (*D1*, *D2*, *D3* e *D4*), hepatite (*D1*), pneumonite (*D1*), polirradiculopatia (*D7*), e trombocitopenia (*D8*) (Gráfico 4). De referir que *D1* se apresentou com um atingimento sistémico grave, com manifestação de doença em 3 órgãos: cólon, fígado e pulmão (Tabela II).



O tempo médio de diagnóstico da infecção foi de 12 dias, tendo variado de 2 a 30 dias. A demora média de internamento foi de 35 dias, com mínimo de 6 e máximo de 73 dias (Gráfico 5). Verificou-se uma maior demora nas colites, nomeadamente nos doentes de idade mais avançada, sendo a média de 55 dias. A patologia hepática sem outras complicações foi a que teve resolução mais célere, com uma média de 9 dias de internamento.

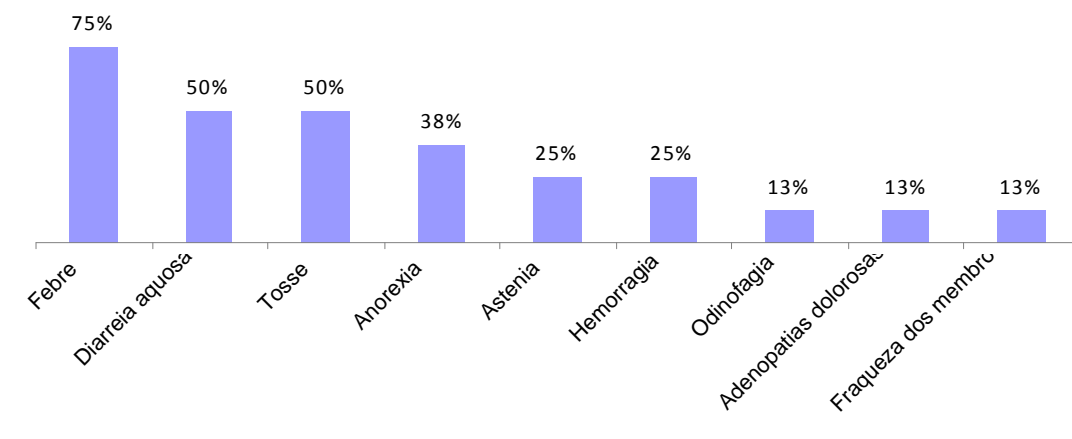
Gráfico 5: Demora média de Internamento em função do sexo e idade



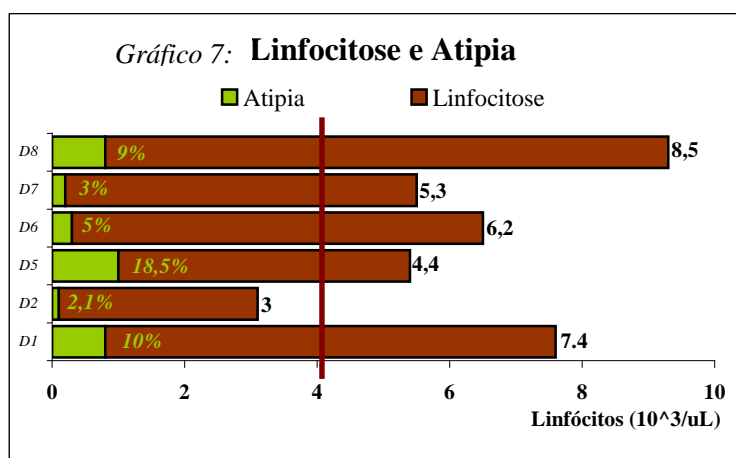
A febre foi o sintoma mais frequente, presente em 6 doentes, que apresentaram também outras manifestações de Mononucleose Infecciosa (anorexia, astenia, tosse,

odinofagia ou adenopatias) (Gráfico 6). Outros sintomas e sinais foram a dispneia (D2), dor abdominal (D2, D4), diarreia (D1, D2, D3, D4), rectorragias (D2), náuseas, tonturas e cefaleias (D5), diminuição da força muscular (D7), e epistaxis, metrorragias e petéquias (D8).

Gráfico 6: **Sintomas**



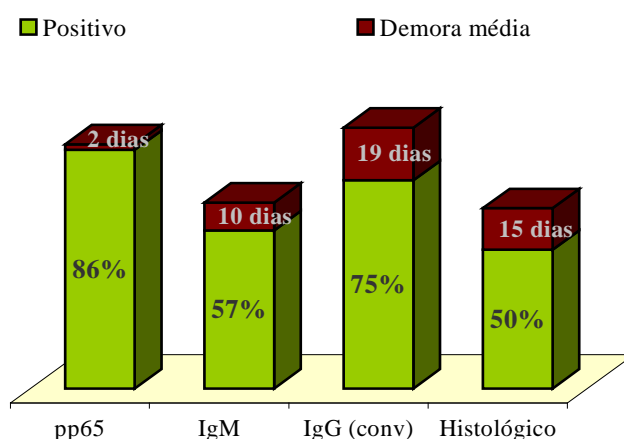
A linfocitose ocorreu em 5 doentes (62,5%), com média de $6,86 \times 10^3$ linfócitos/ μL (normal entre 1,50 - 4,00) e a atipia linfocitária em 6 doentes (75%) (Gráfico 7). A elevação das transaminases verificou-se em 6 doentes (75%), com elevação média de AST e ALT de 144 U/L (7x o normal) e 284 U/L (11x o normal), respectivamente. A PCR encontrava-se geralmente aumentada (7 doentes), com valor mínimo de 13 e máximo de 129 mg/dL. A VS encontrava-se aumentada em todos os doentes, sendo o aumento globalmente modesto, com uma média de 51 mm/h (mínimo de 12 e máximo de 89).



Verificaram-se outras alterações hematológicas: trombocitopenia e anemia grave (D8), grandes células mononucleares no sangue periférico (D2, D7) e monocitose (D3).

A antigenemia pp65 foi positiva em 6 dos 7 doentes a quem foi pedida e a IgM em 4 dos 7, com uma demora média na disponibilização dos resultados de 2 e 10 dias, respectivamente (Gráfico 8, Tabela III). Contudo, a antigenemia foi pedida em média 18 dias depois da admissão, sendo o tempo mínimo 6 dias e o máximo 40 dias. A conversão das IgG ocorreu em 3 dos 4 doentes nos quais foi pedida, maioritariamente antes das 4 semanas preconizadas. A histologia de biópsia de cólon foi positiva em um de dois doentes, revelando células com típicas inclusões nucleares e positividade imunocitoquímica para CMV.

Gráfico 8: Positividade e Demora média de cada exame



	pp65	Serologia IgM	Serologia IgG	Conversão IgG	Histológico
Positivo se:	>0:50.000	> 1,1	---	> 4x serologia IgG (21d)	CMV
D1	1:50.000	7,6	0,1	112 (12d)	-
D2	1:50.000	0,3	1970*	3300 (36d)	CMV
D3	8:50.000	0,8	>200	-	-
D4	1:50.000	0,2	50	>200 (23d)	Neg
D5	-	8,8	10	86 (5d)	-
D6	5:50.000	-	-	-	-
D7	Neg	3,8	4600	-	-
D8	1:50.000	1,5	29	-	-

Tabela III – Métodos de diagnóstico usados para comprovar infecção por CMV. Legenda: pp65, antigenemia pelo pp65; -, não fez; Neg, Negativo; d, dias.

* Serologia foi feita tardiamente, no dia 15 de internamento.

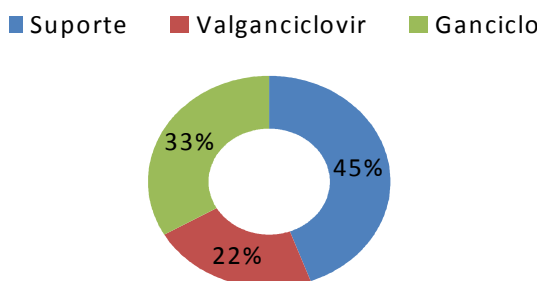
Concomitantemente às manifestações de órgão da doença por CMV, 4 doentes apresentaram Síndrome de Mononucleose Infecciosa (febre, linfocitose com atipia linfocitária e elevação das transaminases), e, neste grupo, os 3 doentes a quem foi pedida antigenemia tiveram um exame positivo.

Outros meios complementares de diagnóstico foram pedidos de acordo com as manifestações clínicas. Entre eles, destaca-se o que o Raio-X pulmonar, que revelou infiltrado intersticial bilateral, e a Ecografia e Tomografia Computorizada e abdominais, que mostraram hepatoesplenomegalia densificação do mesentério (pancolite) no *D1*. As colonoscopias revelaram intenso infiltrado inflamatório (*D3*) e na *D4* padrão típico de Doença de Crohn .

Verificou-se, sobretudo nos doentes com síndrome febril de etiologia não esclarecida (*D1* a *D3*, *D5* e *D7*) uma exaustiva investigação das possíveis causas (serologias, inúmeras hemoculturas, imunologia, exames imagiológicos, etc).

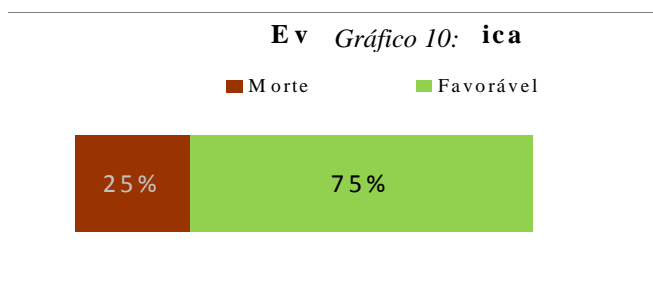
O tratamento com antivírico foi instituído em cinco casos, 3 com Ganciclovir e 2 com Valganciclovir (Gráfico 9). Apenas se conseguiu averiguar a duração da terapêutica em dois casos, ambos com colite, que foi de 21 dias. Dois dos doentes a quem foi instituída terapêutica (*D2* e *D3*) faleceram e os outros três evoluíram favoravelmente. *D8* foi medicado com 6 cursos de imunoglobulinas ao longo de 4 meses, com evolução clínica favorável, embora lenta. *D7* também fez tratamento com imunoglobulinas durante 5 dias, apresentando melhoria franca e célere. Medidas adicionais, como transfusões de eritrócitos (*D2* e *D8*) e albumina (*D2*), prednisolona (*D4*), foram também necessárias.

Gráfico 9: **Tratamento**



A taxa de mortalidade global obtida foi de 25% (Gráfico 10). Particularizando, constata-se nesta amostra uma taxa de mortalidade na colite de 50% e em qualquer outra apresentação de 0%.

Os doentes com evolução favorável no internamento foram encaminhados para a Consulta Externa do HSA. Dois doentes faltaram à consulta, os outros foram observados durante um período médio de 3 meses. Todos eles tiveram uma evolução favorável.



Discussão

Apesar da infecção grave por CMV em imunocompetentes ser pouco descrita na literatura científica (ao contrário do que se passa com os imunodeprimidos), a sua prevalência não é desprezível: 9% dos doentes internados no HSA por esta patologia eram imunocompetentes. Além disso, a taxa de mortalidade global encontrada nesta amostra foi de 25%, o que pode ser revelador de complicações severas nestes doentes.

Embora a doença por CMV não pareça estar associada a nenhum sexo, a idade de aparecimento de doença parece diferir entre eles: a idade média dos doentes do sexo masculino é de 43 anos, enquanto que nas mulheres é de 72 anos. Esta diferença pode ser apenas um viés devido ao número baixo de indivíduos da amostra e não foi relatada em nenhum dos artigos encontrados na biografia; no entanto valerá a pena investigar em estudos de maior dimensão a consistência deste dado e as razões para tal.

Embora a infecção por CMV não pareça estar associada a nenhuma comorbilidade em particular, a evolução desfavorável parece ter relação com as comorbilidades do doente e com a idade avançada, tal como encontrado por Rafailidis, PI e colaboradores (2008) em estudo prévio. A DM2 e a doença cardiovascular foram as comorbilidades mais significativas.

Relativamente ao diagnóstico, este revelou-se demorado, com tempo médio de 12 dias, o que traduz a dificuldade no seu estabelecimento. Além disso, a gravidade dos casos e as complicações associadas explicam o prolongado tempo de internamento.

A apresentação mais frequente foi a colite, coincidente com o descrito por Rafailidis PI e colegas (2008) na maior revisão bibliográfica feita sobre o tema. As outras apresentações foram, por ordem decrescente de frequência, hepatite, pneumonite, polirradiculopatia e trombocitopenia, o que não corresponde exactamente ao relatado na literatura. De facto, a segunda manifestação mais frequentemente descrita na grande revisão de Rafailidis é o atingimento neurológico, do qual apenas se verificou um caso, sendo hepatite uma das situações mais raras nesta revisão. Esta discrepância entre os dados pode representar um viés da reduzida dimensão da amostra.

Grande percentagem dos doentes apresentou febre e linfocitose com atipia, o que poderá ser a chamada de atenção para o despiste sistemático desta infecção.

Os métodos de diagnóstico da infecção activa mais usados foram a serologia e a antigenémia pp65. A antigenémia pp65 identificou a maioria dos casos (86%) e a disponibilização dos resultados foi 5 vezes mais rápida do que a da serologia, parecendo clara a sua utilidade no diagnóstico precoce da doença aguda. Em particular nos doentes com síndrome mononucleósica, a positividade deste teste foi de 100%.

No entanto, verificou-se que a antigenémia foi pedida tardiamente no curso da investigação (18 dias em média), contribuindo para a demora diagnóstica. Assim, no estudo diagnóstico de um doente com síndrome mononucleósica associado ou não a outros sintomas, a antigenémia pp65 é um exame de extrema utilidade na afirmação de infecção por CMV.

A sensibilidade e especificidade deste teste em imunocompetentes ainda não está claramente definida, face aos escassos estudos existentes. Existem descrições de sensibilidades da ordem dos 90%, sendo os resultados deste estudo muito concordantes. Lesprit, P e seus colaboradores (1998) afirmam-no como um método diagnóstico fiável e sensível para o diagnóstico neste grupo de doentes, tendo a vantagem de ser rápido, pois toda a técnica demora apenas 5 horas, e económico.

Na literatura não existem recomendações para efectuar tratamento antivírico em indivíduos imunocompetentes, pelo facto da doença ser considerada auto-limitada e benigna, não justificando a exposição a um fármaco com potencial toxicidade. No entanto, Laing RBS e colegas (1997) descreveram que períodos curtos de tratamento antivírico (3 a 5 dias) podem acelerar a melhoria clínica de indivíduos imunocompetentes com doença por CMV.

Neste trabalho não é possível averiguar o benefício do tratamento antivírico: não existe nenhum critério claro de aplicação e o tempo de tratamento é, na maioria dos casos, desconhecido. O desfecho foi variável, desde total resolução clínica até morte.

Tendo em conta a disponibilidade de meios de diagnóstico rápidos, como a antigenémia pp65, seria útil desenhar um estudo para avaliar a relação risco/benefício da terapêutica antivírica precoce na doença grave por CMV em imunocompetente.

A mortalidade global observada neste estudo foi de 25% e parece estar associada a idade avançada e à presença de comorbilidades, nomeadamente DM2, tendo ocorrido apenas em doentes com colite. Quando se ajusta a mortalidade a estes dois últimos factores, a taxa de mortalidade sobe para 67%. Numa meta-análise sobre colite por CMV em doentes imunocompetentes, Galiatsatos P e colegas (2005) descreveram uma mortalidade global de 32% mas, quando ajustada à comorbilidade “doença imunomoduladora” (incluindo DM2) a mortalidade sobe para 56%. Os doentes deste grupo tinham em média 66 anos e, em toda a população em estudo, não foi registada nenhuma morte em indivíduos com menos de 55 anos . Assim, aparentemente a doença por CMV é benigna e auto-limitada em doentes jovens, sob medidas de suporte básicas. Pelo contrário, os indivíduos de idade avançada com doença por CMV têm um risco de complicação e morte muito elevado, o que reforça a importância do diagnóstico precoce.

Conclusão

Este trabalho veio mostrar que, apesar de a doença grave por CMV ser reconhecida quase exclusivamente em doentes imunodeprimidos e na infecção congénita, esta ocorre em imunocompetentes com uma frequência considerável.

O diagnóstico pode ser difícil e é frequentemente demorado, devido à grande variabilidade de apresentação clínica e à morosidade inerente aos meios diagnóstico mais usados na investigação desta infecção.

A antigenemia pp65 do CMV pode assumir um papel preponderante no diagnóstico da doença aguda, dado ser um exame rápido, sensível, específico e económico, o que permite um diagnóstico precoce, evitando investigações morosas, dispendiosas e invasivas, que condicionam grande ansiedade ao doente e médico.

Assim, sugere-se que, na presença de um síndrome mononucleósico, a antigenemia pp65 seja um exame de eleição, usado em fases iniciais da investigação.

A mortalidade não é desprezível, sobretudo se associada a comorbilidades.

O tratamento antivírico carece de estudos que fundamentem o seu uso em imunocompetentes. O senso clínico impera na sua aplicação.

Referências

1. Caliendo A, George KS et al (2000) Comparison of Quantitative Cytomegalovirus (CMV) PCR in Plasma and CMV Antigenemia Assay: Clinical Utility of the Prototype AMPLICOR CMV MONITOR Test in Transplant Recipients. *J Clin Microbiol* 36-6 :2122–2127.
2. Cannon MJ e Davis KF (2005) Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. *BMC Public Health* 5:70.
3. Dunn W, Chou C et al (2009). Functional profiling of human cytomegalovirus genome. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:14223-14228.
4. Freeman RB (2009) The « Indirect » Effects of Cytomegalovirus Infection. *American Journal of Transplantation* 9:2453–2458.
5. Galiatsatos P, Shrier I et al (2005) Meta-analysis of Outcome of Cytomegalovirus Colitis in Immunocompetent Hosts. *Dig Dis Sci* 50-4:609–616
6. Genser B, Truschnig-Wilders M et al (2001) Evaluation of five commercial enzyme immunoassays for the detection of human cytomegalovirus-specific IgM antibodies in the absence of a commercially available gold standard. *Clin Chem Lab Med* 39-1:62-70.
7. Gentile G, Picardi A et al (2006) A prospective study comparing quantitative Cytomegalovirus (CMV) polymerase chain reaction in plasma and pp65 antigenemia assay in monitoring patients after allogeneic stem cell transplantation. *BMC Infectious Diseases* 6:167.
8. Hirsch MS (2008) Cytomegalovirus and Human Herpesvirus Types 6, 7, and 8. *Em Harrison's Internal Medicine* (Fauci, Braunwald *et al, ed*), pp 1106-1113. New York: McGraw-Hill
9. Kishore J, Ghoshal U et al. (2004) Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol* 53-11:1155–1160.
10. Krech, U (1973) Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. *Bull World Health Organ* 49:103.

11. Laing RBS, Dykhuizen RS et al (1997) Parenteral Ganciclovir Treatment of Acute CMV Infection in the Immunocompetent Host. *Infection* 25-1:46-48.
12. Lesprit P, Scieux C et al (1998). Use of the Cytomegalovirus (CMV) Antigenemia Assay for the Rapid Diagnosis of Primary CMV Infection in Hospitalizes Adults. *Clin Infect Dis* 26:646-650.
13. Prescott, Harley et al (2005) *Microbiology*. New York: McGraw-Hill.
14. Papadakis KA, Tung JK et al (2001). Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 96:2137–2142.
15. Prösch S, Schielke E et al (1998) Human Cytomegalovirus (HCMV) Encephalitis in an Immunocompetent Young Person and Diagnostic Reliability of HCMV DNA PCR Using Cerebrospinal Fluid of Nonimmunosuppressed Patients. *J Med Microbiol* 36-12:3636–3640
16. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG et al (2008) Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology Journal* 5:47
17. Rahbar AR, Sundqvist VA et al (2003) Evidence of active cytomegalovirus infection and increased production of IL-6 in tissue specimens obtained from patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 9:154–61.
18. Soderberg-Nauclér C (2006) Does cytomegalovirus play a causative role in the development of various inflammatory diseases and cancer? *J Intern Med* 259-3:219-246.
19. Stagno S, Pass RF et al (1986). Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 256-14:1904-1908.
20. Stagno S (2001). Cytomegalovirus. In *Infectious diseases of the fetus and newborn infant* (Remington JS e Klein JO, ed), pp 389-424. Philadelphia, W.B. Saunders Company.
21. Taylor-Wiedeman J, Sissons JG et al (1991). Monocytes are a major site of persistence of human cytomegalovirus in peripheral blood mononuclear cells. *J Gen Virol* 72-9:2059–206.

22. Weinberg A, Hodges, T et al (2000) Comparison of PCR, Antigenemia Assay, and Rapid Blood Culture for Detection and Prevention of Cytomegalovirus Disease after Lung Transplantation. *J Clin Microbiol* 38-2:768–772.

Anexo 1

Protocolo CMV (01/07/2004 a 30/06/2009)

Nome _____ N° processo _____
Sexo ___ Masc ___ Fem Idade ____ (___/___/___)

Status imunológico

Imunodeficiência congénita ou adquirida *Neoplasia*
Transplante *Medicação imunodepressora*

Co-morbilidades

IRC DM Dça hepática
Neoplasia Dça auto-imune Desnutrição

Transfusões

Internamento

Data de admissão Data da alta
Data de diagnóstico N° de dias de internamento:

Sintomas

Febre Artralgia
Anorexia Mialgia
Fadiga Outros _____

Dados analíticos

Linfocitose Tansaminases VS
Linfócitos atípicos PCR Outros _____

Método de diagnóstico

Serológico PCR CMV
 IgM Histológico
 IgG Antígeno (pp65)

Outros MCD usados _____

Forma de apresentação

Colite Hematológica Pneumonite
Hepatite Trombose
Meningoencefalite Uveite

Tratamento

Antivírico _____ Δ Tx _____
Ig _____ Δ Tx _____

Seguimento

Desconhecido Hospital Médico de Família

Follow up

CE Δ t _____
EAD _____

Evolução

Desconhecida Favorável Δ t _____ Desfavorável

