

## Artigo de Revisão

# CITOMEGALOVÍRUS: UMA REVISÃO DA PATOGENIA, EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO

## CYTOMEGALOVIRUS: A REVIEW OF PATHOGENESIS, EPIDEMIOLOGY AND DIAGNOSIS OF INFECTION

### Resumo

Sócrates Bezerra de Matos<sup>1</sup>  
Roberto Meyer<sup>1</sup>  
Fernanda Washington de Mendonça  
Lima<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal da Bahia  
(UFBA)  
Salvador – BA – Brasil

E-mail  
sbiomatos@yahoo.com.br

O Citomegalovírus (CMV) é um  $\beta$ -herpesvírus humano ubíquo e de alta prevalência em todo o mundo. A transmissão ocorre através do contato com fluidos biológicos, como: saliva, sêmen, secreção vaginal, urina e leite materno, bem como por via transplacentária, transfusão sanguínea ou transplante de órgãos. A maioria dos indivíduos infectados pelo CMV permanece assintomática, entretanto, alguns pacientes, principalmente os imunossuprimidos, podem desenvolver infecção com sinais clínicos graves, a exemplo dos transplantados, HIV positivos, recém-nascidos ou leucêmicos. Esta revisão objetiva, entre outras coisas, discutir a patogenia e destacar pontos importantes da imunologia e do diagnóstico da infecção por CMV.

**Palavras-chave:** citomegalovírus; fatores de risco; transfusão sanguínea; infecção congênita.

### Abstract

The cytomegalovirus (CMV) is a human  $\beta$ -herpesvirus ubiquitous and has high worldwide prevalence. The transmission occurs through contact with biological fluids, such as: saliva, semen, vaginal secretions, urine and breast milk, as well as transplacental, blood transfusion or organ transplantation. The most CMV infected individuals remains asymptomatic, however, some patients, especially the immunosuppressed, can develop severe infection with serious clinical signs, like the transplant recipients, HIV positive, leukemic or newborn. This review aims, among other things, discuss the pathogenesis and highlight important sites of immunology and diagnosis of CMV infection.

**Key words:** cytomegalovirus; risk factors; blood transfusion; congenital infection.

## Introdução

O Citomegalovírus (CMV), também conhecido como herpesvirus humano do tipo 5 (HHV-5), pertence à família *Herpesviridae*, sub-família *Betaherpesvirinae*, gênero *Citomegalovirus*. Este vírus está presente em todas

as regiões do mundo onde foi pesquisado, com prevalência variando de acordo às condições socioeconômicas locais<sup>1,2</sup>.

A interação entre o CMV e o sistema imunológico do seu hospedeiro apresenta características muito interessantes, com destaque para os mecanismos de escape da resposta imune, a exemplo do estado de latência, redução de expressão de alguns genes e restrições da apresentação antigênica via MHC I/II<sup>2,3,4</sup>.

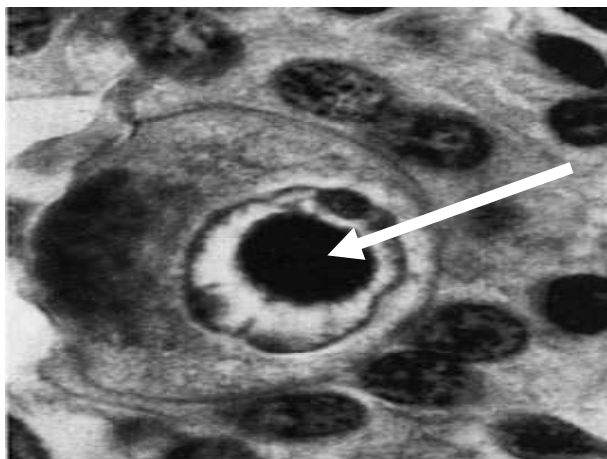
A possibilidade de ser transmitido por diversas formas contribui muito para a ampla disseminação do vírus. O CMV é um dos principais patógenos entre pacientes imunossuprimidos (transplantados, recém-nascidos, HIV positivos) e seu controle ainda é um desafio tanto para as unidades de tratamento quanto para os serviços de hemoterapia<sup>2</sup>.

Esta revisão objetiva discutir questões importantes a respeito da infecção pelo CMV, desde a descoberta do vírus até seus mecanismos de transmissão e patogenicidade, enfocando o diagnóstico e a importância clínica do CMV em vários contextos.

## **A Descoberta do CMV**

Em 1904, alguns pesquisadores já demonstravam a presença de células grandes de núcleo excêntrico, rodeado por um halo claro e com inclusões intranucleares (Figura 01), em órgãos como pulmão, fígado e rins de natimortos. No entanto, o motivo da existência destas células era desconhecido até então<sup>5,6</sup>. Em 1932, foram descritos 25 casos de uma infecção congênita caracterizada por petéquias, hepatoesplenomegalia e calcificação intracerebral onde estavam presentes as células acima descritas<sup>7</sup>. Farber e Wolbach<sup>8</sup> demonstraram a presença destas células em glândulas salivares em 15% de crianças autopsiadas que morreram por diversas causas, sugerindo primeiramente que a existência destas células era relativamente freqüente.

Em 1950, Wyatt e colaboradores<sup>9</sup> denominaram de “Doença de Inclusão Citomegálica Generalizada” com sigla “CID” em inglês, para os casos onde as células fossem detectadas e houvesse lesão tecidual. O agente etiológico da CID só viria a ser determinado em 1957, quando Thomas H. Weller<sup>10</sup> isolou o vírus causador da CID em um neonato com suspeita de toxoplasmose. Weller então sugeriu a denominação de Citomegalovírus, em função da alteração celular (citomegalia) induzida pela infecção viral, nomenclatura que permanece até hoje<sup>7</sup>.



**Figura 01** - Célula Citomegálica com núcleo excêntrico (seta), circundado por um halo claro e apresentando inclusão nuclear.

Fonte: Ho, 2008<sup>7</sup>.

## A estrutura viral

O genoma do CMV é constituído por DNA fita dupla linear, contendo aproximadamente 240.000 pb, que se organizam em 165 genes. A organização deste genoma inclui regiões únicas longas (UL) e únicas curtas (US), separadas por regiões de repetições internas e delimitadas por regiões de repetições terminais, que permitem o genoma do vírus existir na forma de quatro diferentes isômeros<sup>2,11</sup>. O proteoma do CMV é complexo e inclui proteínas regulatórias, estruturais, facilitadoras da evasão da resposta imune e proteínas moduladoras da transcrição. O vírion é dividido estruturalmente em três regiões: capsídeo, tegumento e envelope (Figura 02)<sup>2,11</sup>.

O Capsídeo viral é uma estrutura icosaédrica composta principalmente por cinco proteínas: UL86, UL48-49, UL85, UL46 e UL80. Destas, a UL86 é a principal proteína componente do capsídeo. O Tegumento viral é uma camada de revestimento amorfa que mantém a associação entre o envelope e o capsídeo. Algumas proteínas do tegumento são expressas só no núcleo da célula (ex: ppUL69) ou só no citoplasma (ex: pp150, pp28), enquanto outras como a pp65 (fosfoproteína de 65 kD) são encontradas no núcleo da célula pouco tempo após a infecção e, mais tarde, localizam-se predominantemente no citoplasma. Devido à pp65 ser expressa pouco tempo após a infecção ativa, sua detecção tem sido empregada, através de técnicas de imunocitoquímica, para o diagnóstico da infecção primária ou recorrente por CMV. O Envelope viral é formado por complexos glicoprotéicos de ligações dissulfídicas com o vírion. Esses complexos foram divididos em: gCI (gB), gCII (gM/gN) e gCIII (gH, gL, gO). As glicoproteínas gM e gN são as mais abundantes do envelope e, junto com gH e gB, são essenciais para a infectividade viral. Atualmente, tem sido demonstrado que polimorfismos genéticos originam quatro diferentes variantes genômicas da proteína gB (gB1, gB2, gB3, gB4), resultando em cepas distintas do CMV<sup>2,11,12,13</sup>.

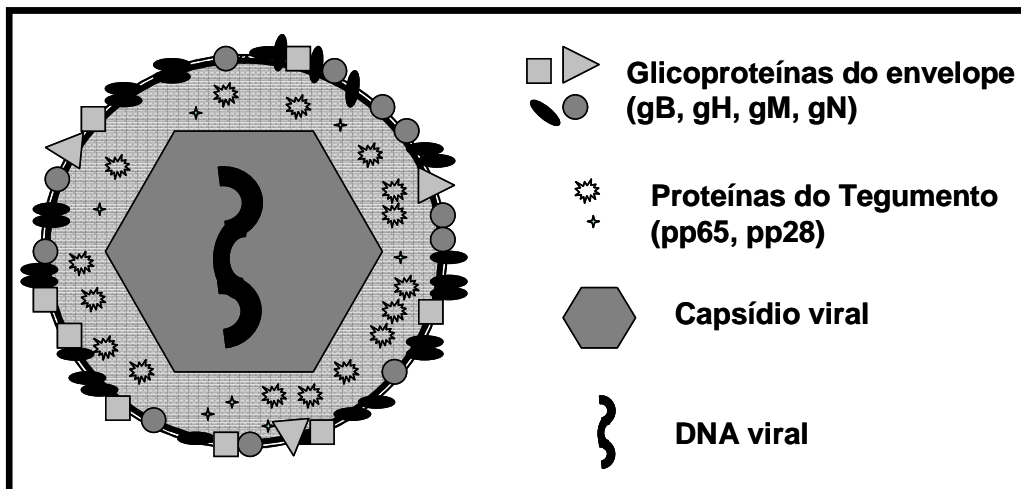


Figura 02 - Estrutura do CMV. Adaptado de Junqueira e colaboradores<sup>13</sup>

### Características Imunológicas

A coexistência do CMV com o hospedeiro é facilitada por estratégias desenvolvidas pelo vírus para limitar a ação do sistema imunológico (SI), tais como:

- Estabelecimento de um estado de latência da infecção e restrição do número de genes virais expressos a fim de minimizar a exposição ao SI<sup>3,14</sup>.
- Replicação em tecidos específicos, que apresentam uma vigilância imunológica menos intensa (ex. glândulas salivares, onde as células não expressam MHC-I suficientes para mediar a eliminação do vírus através das células TCD8+)<sup>3,14</sup>.
- Comprometimento dos mecanismos de defesa do hospedeiro através da expressão de fatores que silenciam a resposta imune (ex. receptores de Fc de imunoglobulinas), ampliando o período disponível para a replicação<sup>3,14</sup>.
- O genoma do CMV codifica muitos produtos gênicos que interagem nas vias de processamento do antígeno viral, restringindo sua apresentação via MHC I/II<sup>3,14</sup>.

Existem dois padrões epidemiológicos de infecção pelo CMV humano, denominados de infecção primária e infecção recorrente<sup>15</sup>. A infecção primária ocorre quando o vírus infecta o indivíduo pela primeira vez. A infecção recorrente é resultado da reativação do vírus latente ou reinfeção por outra cepa<sup>15,16,17</sup>.

Denomina-se de infecção ativa a presença ou detecção da replicação do vírus CMV no indivíduo. A replicação do CMV pode ocorrer subsequente a algumas situações, como a reativação do vírus latente, a infecção primária ou até a infecção recorrente por uma cepa distinta do vírus<sup>18</sup>.

Uma importante característica do CMV é o estabelecimento do estado de latência viral<sup>2,4,19</sup>. Após a infecção primária, o CMV tem a capacidade de cancelar a replicação do seu DNA por tempo indeterminado, ficando no estado

de latência até que estímulos específicos façam com que haja nova replicação viral, com produção de vírions infecciosos. O mecanismo pelo qual a replicação do CMV é reativada, após o estado de latência, ainda não é bem conhecido, embora se acredite no envolvimento do TNF-alfa e do anti-CD3<sup>4,20</sup>. Geralmente, a reativação ocorre quando o indivíduo entra em estado de imunossupressão. Entretanto, foi observado que pode haver reativação do CMV, em indivíduos imunocompetentes, após uma situação de estresse ou até como reflexo do balanço entre o vírus e o SI do hospedeiro, como foi observado em astronautas em missões espaciais e em doadores de sangue saudáveis, respectivamente<sup>2,3</sup>.

Vários tipos de células podem albergar o CMV após a infecção, como leucócitos, células precursoras mielóides, células endoteliais, epiteliais, neuronais, fibroblastos, hepatócitos e etc<sup>3,18</sup>. A imunidade contra o CMV apresenta-se multifacetada, centralizada nas células T CD8 e CD4, mas com importante participação também das células NK, células T  $\gamma\delta$  e dos anticorpos<sup>21,22</sup>.

A replicação do DNA viral ocorre entre 12-24 horas após a infecção primária. O processo de replicação dura por volta de 24h e consiste na produção de proteínas regulatórias (4h), DNA polimerase viral (4h) e por fim, proteínas estruturais e montagem dos novos vírions. O período de incubação do CMV é de 4-12 semanas, durante este período, o vírus já pode ser detectado<sup>13</sup>. A produção de resposta imune contra o vírus inicia-se através da imunidade inata, seguida pelas células T citotóxicas e a produção dos anticorpos, primeiro IgM anti-CMV e depois IgG anti-CMV<sup>13</sup>.

## Vias de Transmissão e Fatores de Risco

A infecção pelo CMV pode ser adquirida através de contaminação com diversos líquidos biológicos, tais como: saliva, sêmen, secreção vaginal, urina, leite materno, também por via trans-placentária, por transfusão sanguínea ou transplante de órgãos<sup>2,4,23</sup>.

O contato íntimo com indivíduos infectados é uma importante forma de transmissão do CMV. Alguns trabalhos observaram que ambientes fechados, com muitas crianças, a exemplo das creches, são locais que facilitam a transmissão do vírus. Nestes casos, a transmissão ocorre principalmente através do contato com urina ou saliva de crianças infectadas<sup>13,24</sup>. A relação sexual sem preservativo também tem se mostrado uma importante forma de transmissão entre adolescentes e adultos jovens<sup>25</sup>.

A transmissão vertical do CMV pode ocorrer por meio de infecção congênita ou perinatal<sup>13,26</sup>. A infecção congênita se dá via placenta, quando leucócitos maternos infectados atravessam a placenta, por meio do cordão umbilical, e instalam-se no epitélio tubular renal fetal, onde ocorre a replicação do vírus. A infecção perinatal pode se dar durante o trabalho de parto ou no pós-parto. No trabalho de parto, a infecção pode ocorrer via transfusão materno-fetal; pelo acometimento das membranas amnióticas, cordão umbilical ou da placenta; pela aspiração de líquido amniótico contaminado, e ainda pelo contato com sangue, secreções genitais ou saliva materna. No pós-parto, o aleitamento materno é a principal forma de contaminação<sup>13,26</sup>. Apesar de o

aleitamento materno ser uma importante forma de transmissão do CMV, a restrição à amamentação não é uma prática utilizada, uma vez que os benefícios do aleitamento são superiores à possibilidade do recém-nascido apresentar sintomas clínicos graves após a aquisição do CMV via amamentação<sup>1</sup>.

Em um adulto, com infecção ativa por CMV, a excreção do vírus, via fluidos biológicos, normalmente ocorre durante algumas semanas, entretanto, em crianças ou adolescentes, a excreção do vírus nos fluidos pode demorar meses ou até anos, o que aumenta a possibilidade de transmissão viral<sup>24</sup>.

O CMV possui um envelope lipídico que é facilmente degradado pela maioria dos detergentes, sabões ou álcoois, isto significa que a utilização destes produtos é uma forma eficiente de inativar o vírus<sup>13</sup>. Hábitos de higiene, como lavar as mãos, podem reduzir consideravelmente a transmissão do CMV, principalmente em ambiente com muitas crianças<sup>1,24</sup>.

Outros dois importantes fatores de risco para a infecção por CMV são as transfusões sanguíneas e os transplantes de órgãos. A possibilidade de transmissão do CMV via transfusão sanguínea é diretamente proporcional à quantidade de unidades transfundidas<sup>27</sup>. Quando a hemotransfusão é realizada entre doador soropositivo para CMV e receptor soronegativo, há a possibilidade de ocorrer infecção primária no receptor, com conseqüências clínicas que podem variar de intensidade a depender do estado imunológico deste último, o mesmo ocorrendo no transplante de órgãos<sup>1, 23,28,29,30</sup>.

## A epidemiologia da Infecção

Estima-se que a prevalência mundial da infecção por CMV varia entre 40% - 100% nas diversas populações, sendo diretamente proporcional à idade e inversamente proporcional ao status socioeconômico da população<sup>1,13</sup>.

Estudos realizados em doadores de sangue (DS) apontaram soroprevalências para CMV de 87,9% no Brasil<sup>31</sup>; 93% na República do Gana<sup>32</sup>; 95% na Índia<sup>33</sup>; 97,2% na Turquia<sup>34</sup>; 92% na Nigéria<sup>34</sup>; 97% na Tunísia<sup>35</sup>; 70% na Espanha<sup>34</sup> e, entre 35% e 45% nos Estados Unidos<sup>34</sup>.

Matos e colaboradores<sup>31,34</sup> analisaram a soroprevalência para CMV em doadores de sangue (DS) e em pacientes com distúrbios hematológicos (PDH) em um banco de sangue público do estado da Bahia. Em DS, a soroprevalência geral foi de 87,9%, sendo 84,6% nos homens e 94,7% nas mulheres ( $p < 0,05$ )<sup>31</sup>. Em PDH, a soroprevalência geral foi de 89,4%, sendo 87% nos homens e 91,8% nas mulheres ( $p > 0,05$ )<sup>34</sup>. Estes autores também mostraram que a soroprevalência foi maior nos PDH que residiam em Salvador do que nos que residiam em outras cidades do interior do estado (95% vs. 86,5%,  $p < 0,05$ )<sup>34</sup>.

Alguns trabalhos demonstram que o status sorológico da mãe e de outros membros da casa está fortemente associado ao status sorológico da criança, o que reforça a idéia da infecção infantil por CMV transmitida através do contato próximo entre os membros da família<sup>25</sup>. O inverso também tem sido demonstrado, por isso, o contato freqüente e prolongado com crianças é considerado um importante fator de risco para a infecção em gestantes<sup>24</sup>.

Em caso de infecção primária durante a gravidez, a chance da transmissão do CMV para o feto é de 30-50%, entretanto, em grávidas já

imunizadas, que reativam ou se infectam por outra cepa do CMV, a chance da transmissão cai para 2%<sup>24</sup>. Um estudo observou que em um total de 604 recém-nascidos de mães soronegativas para CMV antes da gravidez, 3% desenvolveram infecção congênita, enquanto, dos 2.857 recém-nascidos de mães que já eram soropositivas para CMV, infecção congênita ocorreu em 1% dos casos<sup>24</sup>.

Nos Estados Unidos da América (EUA), a incidência da infecção por CMV entre recém-nascidos varia de 1-2%, sendo que, anualmente, o CMV é causador de infecção primária em 27.000 gestantes e infecção congênita em 40.000 recém-nascidos, dos quais 400 morrem e 8.000 apresentam defeitos congênitos permanentes<sup>24,36</sup>. Em estudo realizado por Mello e colaboradores<sup>37</sup>, a prevalência de IgG anti-CMV em crianças atendidas em um Hospital Universitário em São Paulo foi de 44%.

Em pacientes imunossuprimidos, a incidência histórica de CMV transmitida via transfusão sanguínea está entre 13% e 37%<sup>38</sup>. Em trabalho realizado com recém-nascidos, verificou-se que a infecção por CMV ocorreu em 13,5% das crianças com mães soronegativas após receberem uma ou mais transfusões com sangue CMV-positivo<sup>39</sup>. Sintomas fatais ou sérios foram desenvolvidos em 50% das crianças infectadas que tinham mães CMV-negativas, o mesmo não foi observado nas crianças infectadas que tinham mãe CMV-positivas<sup>39</sup>.

O CMV é reconhecidamente um importante agente de morbidade em pacientes transplantados tanto de órgãos sólidos (fígado, rim, pulmão, coração) quanto de Células Progenitoras Hematopoéticas<sup>23,29,30</sup>. A incidência de infecção ativa por CMV no período pós-transplante, principalmente nos 3 primeiros meses, é estimada em 54-92% em transplantados de pulmão, 60-100% em transplantados de rim ou fígado e 30-70% em transplantados de células progenitoras hematopoéticas<sup>23,29,30,40,41,42</sup>. A infecção ativa por CMV pós-transplante varia de acordo com o órgão transplantado e com o status sorológico do doador/receptor<sup>29,30</sup>. A depender da terapia utilizada, os sintomas clínicos podem apresentar intensidades diferentes<sup>41</sup>.

## Aspectos Clínicos

A infecção por CMV causa diferentes conseqüências a depender das características do indivíduo infectado. Em pacientes imunocompetentes, a infecção primária, na grande maioria das vezes, é assintomática. Entretanto, em alguns casos é possível observar sintomas clínicos, a exemplo da Síndrome semelhante à mononucleose, que consiste em febre aguda com acentuada linfocitose e atipia linfocitária em 10% das células. Outros sinais clínicos observados em associação com esta síndrome incluem: febre, tosse, epigastria, cefaléia, indisposição e, mais raramente, esplenomegalia, adenopatia, exantema inespecífico, anemia e distúrbios gastrintestinais e nervosas<sup>1,18,43</sup>.

Os sintomas, acima descritos, podem ser observados também em indivíduos imunocompetentes durante a reativação ou reinfecção por outra cepa do CMV<sup>18</sup>. Em casos raros, se estas apresentações clínicas não forem tratadas de forma rápida e adequada, podem levar o paciente ao óbito<sup>14,43</sup>.

A infecção por CMV pode causar doença grave com morbidade e mortalidade significativas em indivíduos imunocomprometidos e soronegativos para CMV, tais como os recém-nascidos de baixo peso, alguns pacientes oncológicos, HIV positivos, pacientes com anemia falciforme, talassemia, leucemia mielóide crônica e também em receptores de transplantes<sup>1,2</sup>. A gravidade da infecção clínica correlaciona-se com a intensidade da imunossupressão celular e com o status sorológico para CMV do indivíduo infectado<sup>28</sup>.

O CMV é considerado o vírus mais comumente transmitido através do útero. Aproximadamente 10% das crianças com infecção congênita são sintomáticas ao nascimento. As manifestações clínicas mais comumente observadas após uma infecção congênita são: retardo mental, prematuridade, hepato-esplenomegalia, hepatite icterica, pneumonite intersticial, microcefalia, calcificações intracranianas, coriorretinite e deficiência de acuidade visual e auditiva<sup>13,24,43</sup>.

Estas manifestações clínicas podem não ser observadas no neonato logo após o parto, já que algumas só se desenvolvem meses ou anos após o nascimento. Estudos apontam que a perda da acuidade auditiva acontece em 40-60% dos neonatos sintomáticos e em 7-15% dos assintomáticos ao nascimento<sup>44</sup>. Entre os 10-15% de neonatos, que apresentam sintomas graves logo após o nascimento, estima-se que 20-30% cursem com evolução letal<sup>24</sup>.

Pacientes HIV positivos apresentam alta incidência de conseqüências clínicas após uma infecção ativa por CMV, dentre elas, destacam-se a retinite, exantemas inespecíficos, lesões ulcerativas, colites, meningoencefalite, mielopatia e pneumonia intersticial<sup>1,2</sup>. Estas manifestações são inversamente proporcionais à contagem de células CD4 do indivíduo<sup>1,2</sup>. A droga mais utilizada para o tratamento da infecção por CMV é o ganciclovir. Entretanto, em indivíduos com AIDS, principalmente com contagem de CD4 menor que 50/mm<sup>3</sup>, a utilização deste medicamento tem sido questionada, devido à sua toxicidade e ao fato de que a própria terapia anti-retroviral potente (HAART, em inglês) age satisfatoriamente de maneira profilática contra o CMV<sup>1,2</sup>.

O CMV pode causar infecção grave em pacientes transplantados<sup>20,29,30</sup>. Os sintomas mais comumente observados são: hepatite, trombocitopenia, complicações cardíacas, rejeição aguda ou crônica ao órgão transplantado, anemia hemolítica e pneumonia, com evolução potencialmente letal, apesar da terapia antiviral utilizada<sup>20,45</sup>. A gravidade da infecção correlaciona-se com o grau de imunossupressão do paciente, bem como do status sorológico deste e do doador do órgão<sup>1,29,30</sup>. O transplante entre doador (+) e receptor (-) para CMV é a combinação que apresenta as conseqüências mais graves para o receptor do órgão, uma vez que ele pode desenvolver a infecção primária após o transplante. Observa-se que 50-70% dos pacientes, com infecção primária pós-transplante, apresentam manifestações clínicas que variam de intensidade, podendo até serem letais<sup>2,13,29,30</sup>.

## O Diagnóstico Laboratorial

Atualmente, existem várias técnicas laboratoriais disponíveis que podem ser utilizadas para diagnóstico etiológico da infecção por CMV. Na maioria dos



laboratórios, dá-se preferência pelas técnicas de resultado mais rápido e de baixo custo.

Por muito tempo, o isolamento viral era a técnica considerada padrão ouro para o diagnóstico. A urina era o principal fluido utilizado para o isolamento do CMV, apesar de ser feito também em tecido de biópsia. Porém, a dificuldade de realização da técnica, aliada à demora em liberar o resultado, fez com que os laboratórios optassem por outras metodologias<sup>13,46</sup>.

A sorologia é a técnica mais utilizada para a triagem populacional, sendo geralmente realizada por imunoenensaio enzimático (ELISA) ou quimioluminescência. Ambas as metodologias determinam os níveis de anticorpos específicos IgM e IgG anti-CMV, marcadores de infecção aguda e crônica, respectivamente. Devido ao fato de não detectar antígeno, estes imunoenaios apresentam limitações, pois não possibilita a diferenciação entre reativação viral, infecção crônica ou reinfeção por cepa diferente<sup>25,46</sup>.

Em alguns pacientes, é possível a detecção de IgM anti-CMV até 2 anos após a infecção primária. Esta característica dificulta o diagnóstico de infecção primária, pois deixa o clínico na dúvida se a IgM é oriunda da infecção recente ou é apenas uma IgM residual<sup>47</sup>. Dessa forma, a alternativa para resolver a questão é o imunoenensaio de avidéz da IgG, uma vez que, até os três primeiros meses após a infecção primária, as IgG produzidas apresentam uma baixa avidéz ao reagir com os antígenos do CMV. Assim, a detecção de IgG anti-CMV de baixa avidéz evidencia uma infecção recente<sup>48</sup>. Caso seja detectada IgG anti-CMV de alta avidéz, em concomitância com a IgM anti-CMV, fica caracterizada uma infecção de longo prazo com a presença de IgM residual<sup>31,47,48</sup>.

Outra metodologia utilizada é a antigenemia para CMV, ou seja, a detecção de antígenos precoces do CMV através de um ensaio de imunofluorescência. Esta técnica é realizada com anticorpos monoclonais dirigidos contra a proteína viral pp65 (fosfoproteína de 65 kD), que é expressa no núcleo de leucócitos de indivíduos com infecção ativa por CMV. Esta técnica possibilita a liberação do resultado em até 3 horas, sendo a mais utilizada para o acompanhamento de pacientes após transplante de órgãos<sup>40,49,50</sup>.

É possível ainda a realização de técnicas de biologia molecular para a detecção de DNA do CMV. A RT-PCR (Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real), que é uma técnica de boa especificidade e de alta sensibilidade, permite a emissão de resultado em aproximadamente 6 horas<sup>50</sup>.

## O CMV e a Medicina Transfusional

Como já mencionado, uma das formas de transmissão do CMV é a transfusão sanguínea. Devido à possibilidade de o paciente apresentar infecção grave pós-transfusão sanguínea, em alguns serviços de hemoterapia, começou-se a estudar formas de reduzir a infecção por CMV transmitida via transfusão (TT-CMV). As células carreadoras do CMV no sangue são os leucócitos, assim, quando um paciente é submetido à transfusão de hemácias ou plaquetas, a infecção se dá devido à quantidade de leucócitos presentes nestes hemocomponentes<sup>45</sup>.

Por meio da TT-CMV é possível a aquisição da infecção primária ou recorrente (reativação ou reinfeção), sendo que a chance da infecção é diretamente proporcional à quantidade de unidades transfundidas<sup>27</sup>. Estima-se que o risco relativo da TT-CMV causar sinais clínicos é de 0,4 a 12%<sup>51</sup>, a depender do estado de imunossupressão do indivíduo, da carga viral transmitida e das possíveis estratégias profiláticas tomadas (monitoramento, profilaxia antiviral e terapia pré-emptiva)<sup>45</sup>.

A maioria dos pacientes, que adquirem TT-CMV, permanece assintomática, entretanto, em alguns indivíduos, é possível observar sinais e sintomas clínicos que variam desde a síndrome semelhante à mononucleose até a presença de lesões em órgãos internos, podendo inclusive evoluir para morte<sup>14</sup>.

Algumas estratégias foram desenvolvidas para diminuir a TT-CMV, dentre elas, a inativação do CMV pós-doação, a leucorredução e a utilização de hemocomponentes soronegativos para CMV<sup>28,45</sup>.

A inativação do CMV pós-doação consiste em utilizar agentes químicos e físicos, a exemplo do amotosalen HCL e da radiação ultra-violeta, para inativar o DNA viral via intercalamento de pares de base. A vantagem da técnica é diminuição da transmissão do CMV e de outros patógenos (vírus da Hepatite B e C, HIV e etc), enquanto a desvantagem é a manipulação do componente sanguíneo na bolsa<sup>45</sup>.

A leucorredução consiste em filtrar o hemocomponente com filtros que retêm os leucócitos, uma vez que estas células são as carreadoras do vírus. Muitos trabalhos apontam a grande redução da TT-CMV via leucorredução<sup>28,52</sup>.

A principal vantagem deste método são os bons índices de redução da TT-CMV, enquanto as desvantagens são o preço e a chance de alguns leucócitos menores passarem pelo filtro<sup>45</sup>.

A outra metodologia utilizada é a transfusão com hemocomponentes de indivíduos soronegativos para CMV. A vantagem é a grande redução da TT-CMV, enquanto a desvantagem consiste na dificuldade em obter sangue soronegativo, já que o vírus é de alta prevalência entre os doadores. Há também a possibilidade de transfusão durante a “janela imunológica”, período no qual a sorologia do hemocomponente é negativa, mas existem leucócitos infectados<sup>28,45</sup>.

Matos e colaboradores<sup>31</sup> observaram que entre os DS de um banco de sangue público em Salvador-BA, o grupo com maior soronegatividade para CMV era formado por DS masculinos com idade até 28 anos. Os autores apontaram que a triagem para CMV sendo realizada, preferencialmente neste grupo de doadores, otimizaria a obtenção de bolsas de sangue CMV negativas para serem transfundidas em pacientes de alto risco de desenvolverem doença grave por CMV<sup>31</sup>.

No Brasil, de acordo com a RDC nº 153 de 14/06/2004<sup>53</sup>, deve ser transfundido hemocomponente CMV negativo ou leucorreduzido em todos os pacientes submetidos ao transplante de órgão, com doador soronegativo para CMV, e nos recém-nascidos com peso inferior a 1.200g ao nascer, de mães soronegativas para o CMV ou com resultado sorológico desconhecido. A Associação Americana de Banco de Sangue recomenda que sangue soronegativo para CMV ou leucorreduzido seja transfundido em todos os

pacientes considerados de alto risco de contrair a doença (imunossuprimidos)<sup>51</sup>.

Vale a pena ressaltar os principais pontos desta revisão, que consistem nas observações de que o CMV: é um patógeno de alta prevalência na população geral; é adquirido por diversas formas; pode causar infecção severa em muitos contextos clínicos diferentes; possui vários mecanismos de escape do sistema imunológico; pode ser diagnosticado por diferentes técnicas em diferentes etapas da infecção; é um agente infeccioso muito importante entre indivíduos imunossuprimidos; é um desafio para a medicina transfusional e, por fim, é um vírus que deve ser bastante estudado entre profissionais de saúde, pois apesar da sua grande importância no cenário clínico, muitos profissionais desconhecem as várias situações nas quais o CMV pode estar envolvido.

### **Contribuições de cada autor**

SBM: Concepção, Projeto, Análise e interpretação, redação e aprovação da versão final.

RM: Projeto, revisão crítica do conteúdo e aprovação da versão final.

FWML: Concepção, Projeto, correção do texto, revisão crítica do conteúdo e aprovação da versão final.

### **Referências**

1. Taylor GH. Cytomegalovirus. *Am Fam Phys* 2003; 67(3):519-24.
2. Crough T, Khanna R. Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside. *Clin Micr Rev* 2009; 22(1):76-98.
3. Naucier CS. Human Cytomegalovirus Persists in Its Host and Attacks and Avoids Elimination by the Immune System. *Crit Rev Immunol* 2006; 26(3):231-63.
4. Sinclair J, Sissons P. Latency and reactivation of human cytomegalovirus. *J Gen Virol* 2006; 87:1763-79.
5. Ribbert H. Ueber protozoenartige Zellen in der Niere eines syphilitischen Neugeborenen und in der Parotis von Kindern. *Zbl All Pathol* 1904; 15:945-48.
6. Jesionek A, Kiolemenoglou B. Ueber einen Befund von protozoenartigen Gebilden in den Organen eines hereditär-luetischen Foetus. *Muenchner Med Wochenschr* 1904; 51:1905-07.
7. Ho M. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol Immunol* 2008; 197:65-73.
8. Farber S, Wolbach S. Intranuclear and cytoplasmic inclusions (protozoan-like bodies) in the salivary glands and other organs of children. *Am J Pathol* 1932; 8:123- 35.
9. Wyatt JP, Saxton J, Lee RS, Pinkerton H. Generalized cytomegalic inclusion disease. *J Pediatr* 1950; 36:271-94.
10. Weller TH, Macauley JC, Craig JM, Wirth P. Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957; 94:4-12.

11. Britt WJ, Bopana S. Human Cytomegalovirus Virion Proteins. *Human Immunol* 2004; 65:395-402.
12. Novak Z, Ross AS, Patro RK, Pati SK, Kumbla RA, Brice S et al. Cytomegalovirus Strain Diversity in Seropositive Women. *J Clin Microbiol* 2008; 46(3):882-6.
13. Junqueira JJM, Sancho TM, Santos VA. Citomegalovírus: Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento. *NewsLab* 2008; 86:89-103.
14. Santos NSO, Romanos MTV, Wigg MD. Introdução à Virologia Humana. Rio de Janeiro: Editora Guanabara-Koogan; 2002.
15. Rubin RH, Russell PS, Levin M, Cohen C. Summary of a workshop on cytomegalovirus infections during organ transplantation. *J Infect Dis* 1979; 139: 728 – 34.
16. Rawlinson WD. Broadsheet number 50: diagnosis of human cytomegalovirus infection and disease. *Pathology* 1999; 31:109-15.
17. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1094 – 7.
18. Kano Y, Shiohara T. Current understanding of cytomegalovirus infection in immunocompetent individuals. *J Derm Sci* 2000; 22:196-204.
19. Hummel M, Abecassis MM. A model for reactivation of CMV from latency. *J Clin Virol* 2002; 25:123-36.
20. Pescovitz MD. Review of the CMV in Renal Transplantation. *Saudi J Kid Dis Transplant* 2007; 18(4):505-11.
21. Khan N. the immunological burden of human cytomegalovirus infection. *Arch Immunol Ther Exp* 2007; 55:299-308.
22. Vasto S, Romano GC, Larbi A, Wikby A, Caruso C, Pawelec G. Role of persistent CMV infection in configuring T cell immunity in the elderly. *Immunity & Ageing* 2007; 4:2.
23. Martin MM, Danziger-Isakov LA. Cytomegalovirus risk, prevention, and management in pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Transplantation* 2011; 15:229-36.
24. Harvey J, Dennis CL. Hygiene interventions for prevention of cytomegalovirus infection among childbearing women: systematic review. *J Adv Nurs* 2008; 63(5):440-50.
25. Staras SAS, Flanders WD, Dollard SC, Pass RF, McGowan-Jr JE, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence and childhood sources of infection: A population-based study among pre-adolescents in the United States. *J Clin Virol* 2008; 43(3):266-71.
26. Kim, CS. Congenital and Perinatal Cytomegalovirus infection. *Korean J Pediatric*. 2010; 53:14-20.
27. Harmening DM. Técnicas Modernas em Banco de sangue e Transfusões. 4 ed. Rio de Janeiro: Editora Revinter; 2006.
28. Qu L, Tran MH. Cytomegalovirus (CMV) and Transfusion Medicine. *Blood Bulletin* 2007; 9(1).
29. Kim JM, Sung-Joo K, Jae-Won J, Choon HDK, Sanghyun S, Milljae S, et al. Is Cytomegalovirus Infection Dangerous in Cytomegalovirus-Seropositive Recipients After Liver Transplantation? *Liver Transplantation* 2011; 17:446-55.
30. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2011; 25:151-69.
31. Matos SB, Meyer R, Lima FWM. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among healthy blood donors in Bahia State, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; 32(1):45-9.

32. Adjei AA, Armah HB, Narter-Olaga EG. Seroprevalence of Cytomegalovirus among some voluntary blood donors at the 37 Military Hospital, ACCRA, Ghana. *Ghana Med J* 2006; 40(3): 99-104.
33. Gargouri J, Elleuch H, Karray H, Rekik H, Hammami A. Prevalence of anti-CMV antibodies in blood donors in the Sfax region (value in blood transfusion). *Tunis Med* 2000; 78:512-17.
34. Matos SB, Meyer R, Lima FWM. Seroprevalence and Serum Profile of Cytomegalovirus Infection Among Patients With Hematologic Disorders in Bahia State, Brazil. *J Med Virol* 2011; 83:298-304.
35. Madhavan HN, Prakash K, Agarwal SC. Cytomegalovirus infections in Pondicherry: a serology survey. *Indian J Med Res* 1974; 62:297-300.
36. Colugnati FAB, Staras SAS, Dollard SC, Cannon MJ. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. *BMC Infect Dis* 2007; 7:71.
37. Mello ALR, Ferreira EC, Vilas Boas LS, Pannuti. Cytomegalovirus infection in a day-care center in the municipality of São Paulo. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1996; 38(3):165-9.
38. Ibanez CE, Schrier R, Ghazal P, Wiley C, Nelson JA. Human cytomegalovirus productively infects primary differentiated macrophages. *J Virol* 1991; 65(12):6581-88.
39. Yeager AS, Grumet FC, Hafleigh EB, Arvin AM, Bradley J S, Prober CG. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. *J Paediatr* 1981; 98:281-7.
40. Tan BH, Chlebicka NL, Hong Low JG, Chong TYR, Chan KP, Goh YT. Use of the cytomegalovirus pp65 antigenemia assay for preemptive therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a real-world review. *Transpl Infect Dis* 2008; 10:325-32.
41. Schroeder R, Michelon T, Wurdig J, Fagundes I, Schio S, Sanchez L, et al. The Incidence of Cytomegalovirus Infection in Lung Transplant Recipients under Universal Prophylaxis with Intravenous Ganciclovir. *Braz J Infect Dis* 2007; 11(2):212-14.
42. Schroeder R, Michelon T, Fagundes I, Bortolotto A, Lammernhirt E, Oliveira J, et al. Cytomegalovirus Disease Latent and Active Infection Rates During the First Trimester After Kidney Transplantation. *Transpl Proceed* 2004; 36:896-98.
43. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol J* 2008; 5:47.
44. Griffiths PD, Walter S. Cytomegalovirus. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18:241-5.
45. Ljungman P. Risk of cytomegalovirus transmission by blood products to immunocompromised patients and means for reduction. *Br J Haematol* 2004; 125:107-16.
46. Bonon SHA, Rossi CL, De Souza CA, Vigorito AC, Costa SCB. Comparison of Serology, Antigenemia assay and the Polymerase Chain Reaction for Monitoring Active Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2006; 48(5)275-78.
47. Kanengisser-Pines B, Hazan Y, Pines G, Appelman Z. High cytomegalovirus IgG avidity is a reliable indicator of past infection in patients with positive IgM detected during the first trimester of pregnancy. *J Perinat Med* 2009; 37:15-18.
48. Cavlek TV, Sternak SL, Galinovic GM. Value of IgG avidity in cytomegalovirus infection diagnosis in pregnant women and newborn infants. *Med Jad* 2008; 38(1-2):23-28.

49. Schroeder R, Michelon T, Fagundes I, Bortolotto A, Lammerhirt E, Oliveira J, et al. Antigenemia for Cytomegalovirus in Renal Transplantation: Choosing a Cutoff for the Diagnosis Criteria in Cytomegalovirus Disease. *Transpl Proceed* 2005; 37:2781-83.
50. Madhavan, HN. "pp65 antigenemia and real time polymerase chain reaction (PCR) based-study to determine the prevalence of human cytomegalovirus (HCMV) in kidney donors and recipients with follow-up studies." *Virology Journal* 2010; 7:322.
51. Roback JD. CMV and blood transfusions. *Rev Med Virol* 2002; 12(4):211-19.
52. Nichols WG, Price TH, Gooley T, Corey L, Boeckh M. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood* 2003; 101(10):4195-4200.
53. RDC nº153. Determina o Regulamento Técnico para os procedimentos hemoterápicos no Brasil. *Diário Oficial da União* 2004; 14 jun.

---

**Endereço para correspondência**

Universidade Federal da Bahia (UFBA)  
Rua Barão de Jeremoabo, nº 147, Sala 260, Campus  
Universitário de Ondina  
Salvador – Bahia - Brasil  
CEP: 40170-115

Recebido em 18/03/2009  
Aprovado em 16/05/2011

Rev. Saúde. Com 2011; 7(1): 44-57.