

BMJ Best Practice

Infecção por citomegalovírus

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Jan 25, 2019

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	15
Exames diagnóstico	16
Diagnóstico diferencial	20
Critérios de diagnóstico	20
Tratamento	22
Abordagem passo a passo do tratamento	22
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	26
Novidades	35
Acompanhamento	37
Recomendações	37
Complicações	38
Prognóstico	39
Diretrizes	40
Diretrizes de diagnóstico	40
Diretrizes de tratamento	40
Recursos online	42
Referências	43
Imagens	50
Aviso legal	54

Resumo

- ◇ Em pessoas com sistemas imunológicos normais, a infecção por citomegalovírus (CMV) frequentemente é assintomática ou se manifesta como uma síndrome do tipo mononucleose infecciosa (febre, linfadenopatia e linfocitose atípica).
- ◇ Em indivíduos imunocomprometidos (pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida [AIDS] e receptores de transplante), a doença se manifesta com febre, supressão da medula óssea e doença com invasão tecidual, como pneumonite, hepatite, colite, nefrite e retinite.
- ◇ No feto, uma infecção por CMV pode causar doença de inclusão por citomegalovírus, caracterizada por anormalidades neurológicas graves, deficiência intelectual e defeitos de audição.
- ◇ Os exames para diagnóstico incluem: sorologia, teste de antigenemia do pp65, histopatologia e sistemas para detecção e amplificação de ácido nucleico, mais comumente ensaios baseados em reação em cadeia da polimerase quantitativa.
- ◇ Em indivíduos imunocompetentes, a infecção geralmente é autolimitada; assim, o tratamento geralmente não é indicado.
- ◇ Em pacientes com função imunológica comprometida, o tratamento de primeira escolha é valganciclovir oral ou ganciclovir intravenoso. O foscarnete intravenoso e o cidofovir são agentes menos preferidos.

Definição

O citomegalovírus (CMV) é um vírus beta-herpes ubíquo que infecta a maioria dos seres humanos. A infecção primária em indivíduos com função imunológica normal é geralmente assintomática. Após a infecção primária, o CMV estabelece um estado de latência vitalício em várias células hospedeiras, com reativações subclínicas periódicas que são controladas por um sistema imunológico funcional. Quando a reativação (ou infecção primária) ocorre em pacientes com função imune gravemente comprometida (pacientes transplantados ou com síndrome de imunodeficiência adquirida [AIDS] e com uma contagem de CD4 <50 células/microlitro), muitas vezes acontece uma replicação descontrolada do CMV, o que causa manifestações clínicas caracterizadas por febre, supressão da medula óssea e doença com invasão de tecidos.[1] [2]

Epidemiologia

O citomegalovírus (CMV) é um vírus amplamente presente que infecta seres humanos independentemente de idade, sexo, raça ou origens socioeconômicas e geográficas. A taxa de soroprevalência do CMV é de 60% a 100%, dependendo da população. A soroprevalência, em geral, é maior nos países em desenvolvimento que nos países desenvolvidos e maior em comunidades urbanas que em comunidades rurais.[3]

Nos EUA, a infecção congênita por CMV resulta em 30,000 a 40,000 crianças infectadas por ano.[8] [9] Estima-se que a prevalência ao nascer esteja entre 0.5% a 1.0%.[11] É a causa infecciosa congênita mais comum de perda auditiva neurosensorial e deficiência intelectual.[10]

Etiologia

O citomegalovírus (CMV) é um membro da família dos herpesvírus.[3] Contém um genoma de ácido desoxirribonucleico (DNA) linear de cadeia dupla, um capsídeo viral icosaédrico e uma proteína do envelope viral que inclui a glicoproteína B, altamente imunogênica. A característica biológica de todos os herpesvírus, incluindo o CMV, é a capacidade de estabelecer latência após a infecção primária. Tal característica biológica possibilita reativações virais periódicas durante a vida do hospedeiro humano.[3]

As vias de transmissão incluem disseminação de pessoa a pessoa (beijo, contato íntimo, relação sexual), transmissão vertical (transmissão de mãe para filho que resulta em infecção congênita), transfusão de sangue e transplante de células-tronco hematopoéticas.

Fisiopatologia

O citomegalovírus (CMV) infecta vários tipos de células, incluindo leucócitos mononucleares e células endoteliais. Tem um ciclo de replicação de aproximadamente 1 dia em indivíduos sem exposição a CMV, resultando em progenia viral.

Durante a infecção, os antígenos do CMV desencadeiam a secreção pelo sistema imunológico inato de vários peptídeos antivirais, incluindo interferona. Alguns estudos sugerem que esse efeito seja parcialmente mediado por uma família de receptores do tipo Toll de moléculas de reconhecimento de padrões.[12] [13] Subsequentemente, a resposta imune inata orquestra o desenvolvimento de imunidade adaptativa humoral e mediada por células, o que acaba controlando a infecção viral; isso causa um estado de latência.[14]

Fatores que prejudicam as respostas imunes inata e adaptativa predisõem à reativação e replicação descontrolada dos vírus, o que causa efeitos citopáticos virais e doenças clínicas.

Classificação

Classificação do citomegalovírus (CMV)[3] [4] [5]

O CMV é o quinto membro da família do vírus da herpes humana e é classificado como parte do grupo beta-herpes-vírus conjuntamente com o herpes-vírus humano tipo 6 (HHV-6) e o herpes-vírus humano tipo 7 (HHV-7).[3] [4]

Prevenção primária

Encoraja-se a prevenção da infecção primária por CMV em gestantes por meio de métodos de higiene das mãos. [CDC: CMV and congenital CMV infection]

A vacinação ainda está no estágio investigacional para a prevenção de doença por citomegalovírus (CMV). Receptores de transplante soronegativos para CMV que necessitam de transfusão sanguínea devem receber sangue de doadores também soronegativos para CMV. Isso não é possível logisticamente em todos os casos em razão da escassez de doadores de sangue CMV-soronegativos. Se não estiverem disponíveis, recomenda-se o uso de hemoderivados leucorreduzidos e irradiados. Isso reduz a incidência de transmissão de CMV para cerca de 1%. [23]

Em pacientes com infecção por HIV, o uso de terapia antirretroviral para manter a contagem de células CD4+ acima de 100 células/microlitro é a abordagem recomendada para prevenir doenças de órgãos-alvo por CMV. [24]

Prevenção secundária

Profilaxia antiviral:

Esse método envolve a administração de medicamentos antivirais, como valganciclovir, ou ganciclovir oral ou intravenoso, para todos os pacientes sob risco de doença por citomegalovírus (CMV). Tipicamente, isso incluiria todos os receptores de transplante de órgão sólido soronegativos com doador CMV-soropositivo (CMV D+/R-), receptores CMV-soropositivos de transplante de pulmão (CMV R+) e todos os pacientes transplantados que fizeram uso de agentes depletores de linfócitos para o tratamento da rejeição. Estudos demonstraram que a profilaxia antiviral reduz não apenas a incidência de doença por CMV, como também a mortalidade por todas as causas após transplante de órgãos. [65] [66] [67] [68] [69] [70] Também tem sido usada em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) CMV-soropositivos com contagem de células T CD4 de <50 células/microlitro. [71] [72] [73] Embora a profilaxia antiviral (por exemplo, ganciclovir) possa ser usada em pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV) com contagem de células T CD4 de <50 células/microlitro, a terapia antirretroviral (ART) geralmente é a opção preferível de tratamento para melhorar a contagem de CD4. A quantidade de comprimidos e efeitos colaterais adicionais dos medicamentos são considerações importantes quando se cogita adicionar terapias profiláticas para esses pacientes.

Profilaxia antiviral geralmente não é administrada em receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas porque os efeitos mielossupressores do esquema baseado em ganciclovir podem atrasar o enxerto de medula. Enquanto alguns especialistas administram profilaxia antiviral após o enxerto nesses pacientes, a terapia preventiva é a abordagem mais comum para a prevenção em receptores de transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas. Um ensaio clínico comparando profilaxia com terapia preventiva em receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas não apresentou diferenças significativas no desfecho composto de morte, doença por CMV ou outra infecção invasiva. [74] O letermovir foi aprovado para a profilaxia antiviral em receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas soropositivos. [52] Devido ao alto custo do medicamento, o uso em receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas é interessante, principalmente em pacientes de alto risco, como doadores não aparentados ou incompatíveis, transplante de células de cordão umbilical ou presença de doença do enxerto contra o hospedeiro.

Terapia preventiva:

Esse método envolve a administração de medicamentos antivirais, muitas vezes valganciclovir ou ganciclovir intravenoso, apenas para indivíduos com marcadores laboratoriais de replicação viral assintomática. Um componente significativo dessa estratégia é um método altamente preditivo e sensível para detecção do CMV no sangue, como um teste de ácido nucleico (NAT) ou de antigenemia. [67] [68] [75] A duração da administração do medicamento antiviral nesses pacientes é orientada pelos resultados da vigilância do CMV com teste de ácido nucleico (NAT) ou antigenemia. Em geral, é administrada até 2 semanas após a negativação dos ensaios com NAT ou antigenemia para CMV. A terapia preventiva parece ser eficaz na prevenção de doença por CMV em comparação com placebo ou padrão de cuidados, mas não há estudos

suficientes para determinar o efeito em relação ao da profilaxia em receptores de transplante de órgão sólido.[76]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 45 anos de idade soronegativo para citomegalovírus (CMV R-) apresenta-se com 1 semana de febre, mal-estar e diarreia. Cinco meses antes dessa doença clínica, ele recebeu um transplante de rim de um doador soropositivo para CMV (CMV D+). Ele apresenta uma história de diabetes mellitus de longa duração que foi complicado por uma insuficiência renal em estágio terminal. Ele recebeu profilaxia com valganciclovir nos primeiros 3 meses após o transplante de rim. Os exames laboratoriais mostram leucopenia, trombocitopenia e níveis séricos elevados de creatinina, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato transaminase (AST). O exame colonoscópico mostra ulcerações da mucosa e hiperemia grave envolvendo toda a extensão do cólon.

Caso clínico #2

Um homem de 35 anos de idade com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não controlada e síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) se queixa de uma história de 2 semanas de moscas volantes visuais e visão turva em ambos os olhos. Sua carga do ácido ribonucleico (RNA) do HIV é $>750,000$ cópias/mL e sua contagem celular de CD4 é de 2 células/microlitro. O exame físico revela um homem gravemente caquético com linfonodos aumentados nas regiões cervical, axilar e inguinal. O exame oftalmológico revela áreas de cor creme com hemorragias retinianas sobrejacentes, consistente com um diagnóstico de coriorretinite.

[Fig-1]

Outras apresentações

Em um paciente saudável e imunocompetente sem história médica significativa, a infecção por citomegalovírus (CMV) pode se manifestar com uma síndrome semelhante à mononucleose que inclui febre, dores no corpo e mal-estar. Podem estar presentes linfonodos cervicais aumentados. Os exames laboratoriais revelam linfocitose atípica, função renal normal e aminotransferases hepáticas com discreta elevação. Geralmente, os sintomas clínicos desaparecem em 1 semana, embora alguns casos graves de doenças em órgãos-alvo tenham sido descritos em pacientes imunocompetentes. Em pacientes com doença inflamatória intestinal refratária ao tratamento convencional, o CMV está implicado como cofator, pois o vírus já foi demonstrado em biópsias do cólon. Alguns casos responderam ao tratamento com ganciclovir intravenoso.[6] Em pacientes em estado crítico que necessitam de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) devido a doença grave, como sepse, pode ocorrer a reativação assintomática do CMV, que pode estar associada a uma maior mortalidade por todas as causas.[7] Uma infecção congênita por citomegalovírus em um neonato pode resultar em calcificação intracraniana microssomal, hepatoesplenomegalia, anomalias neurológicas (que se apresentam como comprometimento do tônus e da função motora), petéquias ou púrpura e perda auditiva.[8] [9] Deficiência intelectual e surdez neurossensorial são complicações em longo prazo.[10]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O quadro clínico da infecção por citomegalovírus (CMV) depende do estado imunológico do paciente. Indivíduos imunocompetentes muitas vezes não manifestam sintomas clínicos. Contudo, indivíduos imunocomprometidos apresentam febre, supressão da medula óssea e doenças em órgão-alvo. Todos os pacientes que apresentam características clínicas de CMV devem passar por hemograma completo, dosagem de creatinina sérica e testes da função hepática. Deve ser realizado teste de confirmação de CMV em cada caso suspeito e o método de testagem depende do estado imunológico.

Avaliação laboratorial do CMV

Em pacientes imunocompetentes, a infecção primária por CMV é diagnosticada por sorologia, demonstrando imunoglobulina M (IgM) específica para citomegalovírus (CMV). A baixa avidéz dos anticorpos contra CMV confirma o diagnóstico de infecção recente por CMV. A sorologia no ambiente de transplante só é útil para estabelecer o risco de doença por CMV, mas não é útil para o diagnóstico de infecção aguda por CMV.

No hospedeiro imunocomprometido, o diagnóstico da doença por CMV é confirmado pela demonstração ou detecção do vírus em amostras de sangue ou de tecidos.[25] Cultura viral sanguínea, secreções respiratórias, fluido vítreo, líquido cefalorraquidiano e amostras de tecido podem ser usadas para demonstrar a presença de CMV. A cultura convencional em tubo leva várias semanas para possibilitar a demonstração de efeitos citopáticos; assim, não é útil para cuidados clínicos em tempo real. O método shell vial (outro tipo de técnica de cultura viral) produz resultados em 48 horas, mas a cultura viral, geralmente, tem pouca sensibilidade e foi substituída por ensaios moleculares na maioria dos casos.

Atualmente, o método molecular mais rápido e sensível de detectar CMV nessas amostras é o uso de teste de ácido nucleico (NAT) quantitativo que detecte e quantifique o ácido nucleico viral. Muitos médicos consideram esse o método de escolha para o diagnóstico. O ensaio é rápido e sua propriedade quantitativa possibilita o prognóstico da doença e serve como um guia durante o tratamento. No entanto, os resultados de vários ensaios com NAT não foram diretamente comparados. A Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu um padrão para a quantificação de CMV e as cargas virais agora podem ser relatadas em unidades internacionais, permitindo uma maior padronização,[26] apesar de alguns dados sugerirem que ainda possa existir variabilidade significativa continuada entre diferentes laboratórios.[27]

Em alguns centros, a detecção do antígeno pp65 (ensaio de antigenemia) em leucócitos de sangue periférico é um método rápido de diagnóstico. A necessidade de leucócitos nesse ensaio limita a sua utilidade em pessoas com leucopenia, como receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas e de agentes quimioterápicos citotóxicos. Além disso, ele é semiquantitativo e de difícil padronização entre os centros.

Quadro clínico e investigação em pessoas com função imune normal

Características presentes:

- Em pessoas saudáveis, a infecção por CMV geralmente é assintomática.
- Caso seja sintomática, as manifestações clínicas da infecção por CMV podem também ser semelhantes à síndrome da mononucleose infecciosa (febre, mal-estar, faringite).
- Pode haver presença de exantema maculopapular após a administração de antibióticos.

- O exame físico, muitas vezes, não apresenta nada digno de nota exceto pela presença de linfadenopatia. Ocasionalmente, há presença de esplenomegalia.

Hemograma completo:

- Linfocitose atípica, que pode ser o marcador laboratorial de infecções virais como CMV, em um paciente imunocompetente.

Testes da função hepática:

- Aminotransferases ou fosfatase alcalina podem estar elevadas.

Deteção de CMV:

- Todos os pacientes com suspeita de infecção por CMV devem ser testados para se confirmar a presença do vírus. Embora os ensaios com NAT e a antigenemia proporcionem diagnóstico rápido, a sorologia para CMV (imunoglobulina M [IgM] para CMV) é o exame mais acessível no contexto comunitário e geralmente suficiente para o diagnóstico em indivíduos imunocompetentes.

Quadro clínico e investigação em pacientes com transplante de órgão sólido e células-tronco hematopoéticas

Características presentes:

- Febre em pacientes com transplante de órgão sólido e células-tronco hematopoéticas deve ser avaliada como uma possível manifestação de doença por CMV. Isso é especialmente relevante em receptores de transplante de órgão sólido com certos fatores de risco, como ser soronegativo para CMV com um doador soropositivo (CMV D+/R-), rejeição aguda, recebimento de medicamentos imunossupressores intensos ou sepse.[21] Também é relevante no caso de receptores de transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas soropositivos para CMV e de alto risco em razão de depleção intensa de células T, ou no caso de pacientes com doença do enxerto contra o hospedeiro.[17] Muitos pacientes podem também apresentar mal-estar significativo na ausência de febre.
- Em grande parte desses pacientes, o CMV pode afetar o trato gastrointestinal, e pode ocorrer vômitos (gastrite) e diarreia (colite). Tosse e dispneia (pneumonite), icterícia e dor abdominal (hepatite) e outras manifestações específicas de órgãos são muito menos comuns nesse contexto. Raramente, ocorrem miocardite, pancreatite, nefrite e encefalite. Em contraste com pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), a retinite por CMV não é observada com frequência em receptores de transplante.[28]
- Praticamente qualquer sistema de órgãos pode ser afetado pelo CMV.

Hemograma completo:

- Muitas vezes exibe anemia, leucopenia ou trombocitopenia.

Teste da função hepática:

- A hepatite por CMV pode ser manifestada por níveis séricos elevados de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase. Níveis elevados de fosfatase alcalina muitas vezes indicam um comprometimento concomitante do sistema hepatobiliar.[25]

Deteção de CMV:

- Teste de ácido nucleico (NAT) quantitativo e antigenemia pp65 são mais sensíveis e fornecem resultados rápidos, e são preferíveis à cultura viral. A sorologia para CMV não costuma ser solicitada para diagnosticar a doença aguda por CMV em pacientes transplantados.

Radiografia torácica:

- Deve ser realizada em qualquer paciente gravemente imunocomprometido com sintomas pulmonares indicativos de doença por CMV. Na presença de pneumonite por CMV, pode demonstrar infiltrados intersticiais, embora ocasionalmente possam ser observados nódulos. Se o diagnóstico do comprometimento pulmonar exigir outras avaliações radiológicas, deve ser realizada uma tomografia computadorizada (TC) do pulmão.

[Fig-2]

Endoscopia e colonoscopia:

- Podem ser indicadas em pacientes com sinais de comprometimento gastrointestinal e podem demonstrar hiperemia e ulcerações da mucosa típicas da doença por CMV. Na prática clínica, contudo, o diagnóstico presuntivo da doença gastrointestinal é feito com base na detecção de viremia, acompanhada por sinais e sintomas apropriados.

Biópsia:

- Os pacientes com afecção clínica sugestiva de doença por CMV com invasão tecidual podem ser submetidos à biópsia do espécime do tecido (fígado, mucosa intestinal, pulmão) para a detecção de corpos de inclusão do CMV.[29] Muitas vezes, os sintomas podem mimetizar rejeição aguda de alotransplante, e a biópsia ajuda a diferenciar as entidades clínicas.

Quadro clínico e investigação em pacientes com AIDS

Características presentes:

- Em pacientes com AIDS, a manifestação clínica mais comum da doença por CMV é a retinite.[24] A colite é a segunda manifestação mais comum.
- O comprometimento de outros sistemas de órgãos pode ser manifestado por cefaleia (encefalite), fraqueza, tosse e dispneia (pneumonite), vômitos (gastrite), diarreia e outros sintomas gastrointestinais (colite).[19] [1] Praticamente qualquer sistema de órgãos pode ser afetado pelo CMV.[30]
- Fundoscopia: moscas volantes visuais são a queixa mais comum que ocasiona a avaliação clínica, e em casos graves ocorre cegueira dentro de meses após o diagnóstico. O exame fundoscópico é importante para avaliar a retina em pacientes assintomáticos e sintomáticos com suspeita de retinite por CMV. Na presença de retinite por CMV, a fundoscopia irá revelar áreas de infarto, hemorragia, revestimento perivascular e opacificação da retina.

[Fig-1]

Hemograma completo:

- Pode exibir anemia, leucopenia ou trombocitopenia.

Deteção de CMV:

- Testes de ácido nucleico (NAT) e de detecção do antígeno pp65, assim como cultura viral, podem ser usados para detectar CMV em amostras de sangue, fluido afetado ou espécimes de tecido.

Contagem de CD4:

- Clinicamente, o paciente apresenta grave imunossupressão, como indicado pela contagem de células T CD4 de <50 células/microlitro.[24]

Radiografia torácica:

- Deve ser realizada em qualquer paciente imunocomprometido com sintomas pulmonares indicativos de doença por CMV. Pode demonstrar infiltrados intersticiais na presença de pneumonite por CMV.

[Fig-3]

Biópsia:

- Os pacientes com afecção clínica sugestiva de doença do CMV tecidual invasiva devem ter uma amostra tecidual (fígado, mucosa intestinal, pulmão) obtida por biópsia para a detecção do CMV.[24] A retinite por CMV manifesta-se com achados fundoscópicos clássicos; assim, não é necessária a biópsia. Contudo, em casos atípicos, o teste de ácido nucleico (NAT) para CMV do fluido vítreo confirmará o diagnóstico.

Quadro clínico e investigação em lactentes com infecção congênita por CMV

Diagnóstico pré-natal:

- Deve-se suspeitar de infecção congênita por CMV caso haja soroconversão materna sintomática ou assintomática durante a gestação ou caso sejam detectadas anormalidades à ultrassonografia pré-natal que possam indicar infecção por CMV.[10]
- O diagnóstico de infecção materna primária por CMV na gestação geralmente é baseado na CMV-IgG (imunoglobulina G) positiva em gestantes anteriormente soronegativas, ou na detecção de anticorpos IgM específicos associados com baixa avidéz de IgG. Na ausência de rastreamento materno universal, testes sorológicos para CMV são indicados para mulheres com enfermidades do tipo gripe (influenza) durante a gestação, após a detecção de achados ultrassonográficos indicativos de infecção congênita por CMV ou caso sejam solicitados por uma mãe assintomática. Foram relatados desfechos clínicos similares em neonatos nascidos de mães com infecção primária versus aqueles nascidos de mães com infecções não primárias.[31] Assim, pode-se oferecer a mães soronegativas que apresentam maior risco de exposição ao CMV (por exemplo, profissionais da área da saúde ou de cuidados infantis, mães com crianças que vão para a creche) o monitoramento sorológico durante a gestação.[22]
- As características ultrassonográficas pré-natais indicativas de infecção congênita por CMV incluem: restrição do crescimento fetal intrauterino, aumento dos ventrículos cerebrais, calcificação intracraniana, microcefalia e aumento ou diminuição do volume de líquido amniótico. Também podem ser observados aumento do fígado, baço ou coração e hiperecogenicidade do intestino.[10] Exames ultrassonográficos seriados devem ser realizados a cada 2 a 4 semanas após um diagnóstico de infecção congênita por CMV para detectar anormalidades sonográficas, que podem ajudar a determinar o prognóstico do feto, embora a ausência de achados sonográficos não garanta um desfecho normal.[22]

- A amniocentese ou a amostragem do sangue fetal permitem a testagem para CMV a partir de 21 semanas de gestação.[22] Exigem-se pelo menos duas medições de ensaio positivas para diagnosticar infecção congênita por CMV nesses fluidos. Amostras de sangue fetal podem ser testadas para CMV utilizando-se medição de anticorpos IgM, antigenemia do pp65, cultura viral e teste de ácido nucleico (NAT). O líquido amniótico também pode ser testado por meio de isolamento viral e detecção de DNA.
- Fatores importantes para se considerar no diagnóstico pré-natal são: confirmação de infecção primária por CMV na mãe, tentar estabelecer o momento no qual a mãe foi infectada e escolher um momento apropriado para se adquirirem amostras fetais. Há um risco maior de resultados falso-negativos se a amostragem fetal for realizada logo após o princípio da infecção na mãe, geralmente antes de 21 semanas de gestação.[32] As mães devem ser aconselhadas quanto aos riscos de transmissão fetal, procedimentos de diagnóstico e riscos envolvidos na infecção fetal para tomarem uma decisão a respeito de outros exames e de como continuar com a gravidez.[10]

Características presentes no nascimento:

- Cerca de 80% a 90% dos neonatos com infecção congênita por CMV são assintomáticos ao nascer. Os outros 10% a 20% podem apresentar microcefalia, hepatoesplenomegalia, petéquias ou púrpura ou perda auditiva neurossensorial. Com menos frequência, o exame clínico pode revelar hipotonia ou atraso anormal na sustentação da cabeça (head lag).[8] [9] Dos 10% a 20% de neonatos com sintomas ao nascer, de 40% a 60% desenvolverão anormalidades no neurodesenvolvimento permanentes e de longo prazo, além de surdez neurossensorial.[10]

Exames no nascimento:

- Hemograma completo: pode mostrar trombocitopenia
- TFHs: podem estar elevados.

Deteção de CMV:

- O CMV pode ser detectado por ensaios moleculares da saliva e/ou urina coletados nas primeiras 3 semanas de vida. Outros métodos de diagnóstico, como cultura viral, detecção do antígeno pp65 e sorologia para CMV, não são realizados de maneira rotineira devido à maior sensibilidade dos ensaios moleculares. O CMV também pode ser detectado por ensaios moleculares do sistema nervoso central e amostras de sangue.[8]

Ressonância nuclear magnética (RNM)/ultrassonografia cranioencefálica:

- Todos os lactentes com suspeita de infecção congênita por CMV devem realizar uma ultrassonografia cranioencefálica, com ou sem RNM cranioencefálica, para se determinar se há comprometimento neurológico basal.
- Podem ser detectadas calcificações intracranianas, microcefalia, dilatação dos ventrículos cerebrais e anormalidades da substância branca.[8]

Rastreamento pré-natal de CMV

O rastreamento pré-natal do CMV não é realizado de maneira rotineira, mas é aconselhável se a mãe apresentar sintomas parecidos aos de mononucleose ou se houver anormalidades fetais à ultrassonografia pré-natal. Ele pode ser oferecido a mães que solicitam o exame.[11]

Fatores de risco

Fortes

estado do citomegalovírus (CMV) D+/R- (doador soropositivo para CMV, receptor soronegativo) em receptores de transplante de órgão sólido

- A transmissão de CMV para o receptor de transplante sem exposição imunológica através do alotransplante é considerada como o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de doença por CMV após o transplante de órgão sólido.
- Sem profilaxia antiviral, até 75% dos receptores de transplante soronegativos para CMV desenvolvem doença primária por CMV caso recebam alotransplantes de órgão de doadores soropositivos para CMV. O risco é mais alto em receptores de transplante de pulmão CMV D+/R- e relativamente menor em receptores de transplantes de rim CMV D+/R-.[15]

CMV R+ (receptor soropositivo) em receptores de transplante

- A reativação do CMV latente é particularmente comum em receptores após transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas e em receptores de transplante de órgão sólido soropositivos para CMV, principalmente em pacientes que recebem anticorpos de depleção linfocitária e pacientes que já tiverem desenvolvido rejeição aguda ao aloenxerto.[16]
- A soropositividade para CMV em receptores de transplante alogênico de células-tronco é um dos fatores de risco mais fortes para o desenvolvimento de viremia e doença por CMV após transplante de células-tronco hematopoéticas, em particular em pacientes que desenvolvem doença do enxerto contra o hospedeiro.[17]

tipo de medicamentos imunossupressores

- O estado geral de imunossupressão, que se deve parcialmente aos efeitos combinados dos medicamentos imunossupressores, é um importante fator de risco para doença por CMV em receptores de transplante. Em contraste, o impacto que um medicamento imunossupressor individual tem sobre o risco de doença por CMV é variável.
- Foi relatado que altas doses de corticosteroides, micofenolato de mofetila, globulina antitimócitos, globulinas antilinfócitos e alentuzumabe aumentam de forma significativa o risco de doença por CMV em receptores de transplante de órgão sólido e de células-tronco hematopoéticas. Esses medicamentos prejudicam a capacidade de os pacientes combaterem o CMV em reativação, causando, assim, replicação viral descontrolada e doença clínica.
- Sirolimo e everolimo foram associados a um menor risco de doença por CMV.[18]

síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)

- Os pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) que apresentam uma contagem de células T CD4 <50 células/microlitro têm maior risco de evoluir para retinite por CMV e outras doenças por CMV com invasão de órgãos.[1] [19]
- O uso de terapia antirretroviral direcionada contra a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) causa a reconstituição imune (ilustrada pela recuperação de células T CD4+) e reduz de forma significativa o risco de doença por CMV.

doença inflamatória intestinal

- Em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa, o CMV é considerado uma causa de colite grave ou refratária e está associado ao aumento da incidência de complicações. A idade avançada e

o uso de altas doses de corticosteroides foram identificados como fatores de risco de colite por CMV em pacientes com doença inflamatória intestinal.[20]

doença aguda em ambiente de cuidados intensivos

- Em pacientes em estado crítico (por exemplo, aqueles com sepse), a reativação do CMV latente pode ocorrer em decorrência de um ambiente pró-inflamatório caracterizado pela liberação de um fator de necrose tumoral alfa em uma condição chamada tempestade de citocinas.
- Mesmo em pacientes em estado crítico com função imune aparentemente normal, foi observada reativação de CMV durante períodos de sepse bacteriana.[21]

neonato em infecção por CMV durante a gravidez

- Fetos imunologicamente vulneráveis apresentam risco de doença congênita por CMV e de suas complicações, como perda auditiva e déficit neurológico. Isso pode ocorrer se a gestante desenvolver infecção primária por CMV durante a gestação, mas também em mães soropositivas para CMV.[11] [22]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco incluem: receptores de transplante soronegativos para citomegalovírus (CMV) com doador soropositivo, receptores de transplante soropositivos para CMV, doença do enxerto contra o hospedeiro, certos medicamentos imunossupressores, AIDS, transplante de órgãos ou de células-tronco hematopoéticas, doença aguda em ambiente de cuidados intensivos e infecção por CMV durante a gestação (risco de doença congênita por CMV no neonato).

mal-estar (comum)

- O surgimento ou o aumento significativo de mal-estar/fadiga muitas vezes é o primeiro sintoma de doenças por CMV relacionadas a transplantes de órgãos sólidos e pode não ser acompanhado por febre inicialmente.[2]

febre (comum)

- A febre é um quadro clínico comum da doença por CMV em receptores de transplante.[15]

diarreia (comum)

- O sintoma mais comum de doença por CMV com invasão de órgãos em receptores de transplante.[15]

náuseas e vômitos (comum)

- Um sintoma comum de invasão tecidual gastrointestinal na doença por CMV.[15]

moscas volantes e cegueira (comum)

- A coriorretinite por CMV é a doença invasiva de órgãos mais comum causada pelo CMV em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).[1] [24] [28]

anormalidades na fundoscopia (comum)

- Um exame de fundoscopia é indicado em pacientes com AIDS que apresentam uma contagem de células T CD4 de <50 células/microlitro. Pacientes transplantados com queixas visuais devem ser examinados por fundoscopia para verificar se há presença de retinite por CMV.[1] [28]
- Na presença de retinite por CMV, a fundoscopia irá revelar áreas de infarto, hemorragia, revestimento perivascular e opacificação da retina.

[Fig-1]

neonato: microcefalia (comum)

- A microcefalia pode ser evidente na ultrassonografia pré-natal ou no nascimento.

neonato: tônus e função motora insuficientes e atraso anormal na sustentação da cabeça (head lag) (comum)

- Comprometimento neurológico comum nos neonatos.[10]

neonato: perda auditiva (comum)

- Uma das manifestações clínicas mais comuns da infecção congênita por CMV e pode ser suspeitada se o neonato for incapaz de reagir a estímulos sonoros e verbais.[10]

Outros fatores de diagnóstico**neonato: hepatoesplenomegalia (comum)**

- A hepatoesplenomegalia pode ser evidente na ultrassonografia pré-natal ou no nascimento.

neonato: petéquias ou púrpura (comum)

- Uma trombocitopenia grave no neonato pode causar múltiplas lesões purpúricas e petequiais.[10]

dor e fraqueza (incomum)

- Dor e fraqueza podem indicar a presença de polirradiculopatia por CMV, especialmente em pacientes com AIDS.

Exames diagnóstico**Primeiros exames a serem solicitados**

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Todos os pacientes que apresentam características clínicas de CMV devem passar por hemograma completo, dosagem de creatinina sérica e testes da função hepática. • Pode ser usada na linha basal e para monitoramento durante o tratamento. O comprometimento da medula óssea com CMV causa a supressão de todas as linhagens celulares. O tratamento com ganciclovir/valganciclovir também pode causar supressão da medula óssea. 	imunocompetente: linfocitose atípica; pacientes de transplante ou imunocomprometidos: anemia, leucopenia ou trombocitopenia; neonatos: trombocitopenia

Exame	Resultado
creatinina sérica <ul style="list-style-type: none"> Todos os pacientes que apresentam características clínicas de CMV devem passar por hemograma completo, dosagem de creatinina sérica e testes da função hepática. Os sintomas e sinais da infecção por CMV com invasão tecidual em receptores de órgão sólido ou de medula óssea podem mimetizar rejeição aguda de alotransplante (aumento de creatinina sérica e aminotransferases). 	normal; pacientes de transplante de órgão sólido e de células-tronco hematopoéticas apresentando infecção por CMV com invasão tecidual: pode estar elevada.
aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) séricas <ul style="list-style-type: none"> Todos os pacientes que apresentam características clínicas de CMV devem passar por hemograma completo, dosagem de creatinina sérica e testes da função hepática. Também podem estar elevadas na apresentação inicial de uma pessoa saudável. Muitas vezes sugere doença com invasão tecidual em pacientes imunocomprometidos. 	pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos: elevadas
fosfatase alcalina sérica <ul style="list-style-type: none"> Todos os pacientes que apresentam características clínicas de CMV devem passar por hemograma completo, dosagem de creatinina sérica e testes da função hepática. Muitas vezes, é uma das manifestações iniciais da hepatite e da colangite por CMV em pacientes imunocomprometidos, como os pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). 	envolvimento do sistema hepatobiliar: elevada
sorologia <ul style="list-style-type: none"> O teste é feito usando ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA). A IgM para CMV tem pouca utilidade no diagnóstico de doença aguda por CMV em pacientes imunocomprometidos.[29] 	título CMV-IgM (imunoglobulina M) é indicativo de infecção aguda; título CMV-IgG (imunoglobulina G) sugere infecção prévia; a avidez dos anticorpos é baixa em infecções recentes
antigenemia pp65 <ul style="list-style-type: none"> Pode ser usada em exames iniciais e no subsequente monitoramento da doença, mas foi amplamente substituída pelo teste de ácidos nucleicos. Método de lâmina para demonstrar a presença e o número de leucócitos contendo o antígeno pp65 do CMV. Mais sensível que a cultura viral. Utilidade limitada em pacientes com leucopenia grave, como receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas. A propriedade quantitativa e semiquantitativa desse teste pode orientar a resposta terapêutica.[29] 	número de células pp65 positivas/150,000 a 200,000 células

Exame	Resultado
detecção do ácido nucleico <ul style="list-style-type: none"> Usada na testagem inicial e no monitoramento subsequente da doença. O teste de ácido nucleico (NAT) é o método mais sensível para a detecção do CMV em amostras de sangue/plasma e tecido. O significado clínico do número de cópias genômicas depende da plataforma de teste e da população de pacientes. Na maioria dos casos, contudo, um exame positivo sugere infecção. A propriedade quantitativa do exame é usada para prever o risco de doença, para orientar a terapia preventiva, para monitorar a resposta ao tratamento e para indicar a presença de vírus resistente a medicamentos.[29] 	número de cópias genômicas por volume de amostra
contagem de CD4 <ul style="list-style-type: none"> Usada inicialmente para se avaliar o risco de doença por CMV em pacientes transplantados. Também utilizada para orientar o momento de descontinuação do tratamento em pacientes com AIDS que tiverem obtido reconstituição imune após o uso da terapia antirretroviral.[24] 	imunossupressão grave na AIDS: <50 células/microlitro
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> A radiografia torácica deve ser realizada em qualquer paciente imunocomprometido com sintomas pulmonares indicativos de doença por CMV. Pode ser usada no monitoramento subsequente da melhora. [Fig-3] 	Pneumonite por CMV: presença de infiltrados intersticiais; ocasionalmente podem ser observados nódulos

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
tomografia do tórax <ul style="list-style-type: none"> A TC do tórax ajudará a demonstrar alterações difusas intersticiais e parenquimais como resultado de pneumonite primária por CMV em receptores de transplante de pulmão. [Fig-2] 	alterações parenquimais e intersticiais difusas
histopatologia da biópsia <ul style="list-style-type: none"> Os pacientes com afecção clínica sugestiva de doença do CMV tecidual invasiva devem ter uma amostra tecidual (fígado, mucosa intestinal, pulmão) obtida por biópsia para a detecção do CMV.[29] [Fig-4] 	demonstração de inclusões citoplasmáticas e intranucleares específicas do CMV
endoscopia digestiva alta e colonoscopia <ul style="list-style-type: none"> A endoscopia digestiva alta e a colonoscopia podem ser realizadas em pacientes com suspeita de doença por CMV e sintomas gastrointestinais. Isso pode ser útil para se confirmar o diagnóstico, principalmente em pacientes com testes sanguíneos de ácidos nucleicos negativos para CMV. Alguns especialistas sugerem a repetição da colonoscopia quando os sintomas persistirem apesar da terapia adequada, ou em pacientes com doença inflamatória intestinal, para documentar a remissão da doença antes da descontinuação do tratamento. 	o espectro de lesões endoscópicas é variável e vai de eritema irregular, exsudatos e microerosões até mucosa difusamente edematosa, erosões múltiplas da mucosa, úlceras profundas e pseudotumores

Exame	Resultado
<p>exames ultrassonográficos fetais seriados (infecção congênita por citomegalovírus [CMV])</p> <ul style="list-style-type: none"> • Devem ser realizados a cada 2-4 semanas após um diagnóstico de infecção congênita por CMV para detectar anormalidades sonográficas. • Podem ajudar a determinar o prognóstico do feto, embora a ausência de achados sonográficos não garanta um desfecho normal.[22] 	<p>as características sugestivas de infecção congênita por CMV incluem: restrição do crescimento fetal intrauterino, aumento dos ventrículos cerebrais, calcificação intracraniana, microcefalia e aumento ou diminuição do volume de líquido amniótico. Também podem ser observados aumento do fígado, baço ou coração e hiperecogenicidade do intestino.</p>
<p>amniocentese ou amostragem de sangue fetal (infecção congênita por CMV)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essas investigações pré-natais permitem a testagem para CMV.[22] • Fatores importantes para se considerar no diagnóstico pré-natal são: confirmação de infecção primária por CMV na mãe e subsequente determinação do momento em que a mãe foi infectada, bem como o momento mais adequado para a detecção viral (geralmente após 21 semanas de idade gestacional). Há um risco maior de resultados falso-negativos se a amostragem fetal for realizada antes de 21 semanas de gestação ou logo após o princípio da infecção na mãe. • As mães devem ser aconselhadas quanto aos riscos de transmissão fetal, procedimentos de diagnóstico e riscos envolvidos na infecção fetal para tomarem uma decisão a respeito de outros exames e de como continuar com a gravidez.[10] • São exigidas pelo menos duas medições de ensaio positivas para diagnosticar infecção congênita por CMV nesses fluidos. • Amostras de sangue fetal e líquido amniótico são testadas para CMV utilizando-se testes de ácido nucleico. medição de anticorpos IgM, antigenemia do pp65 e cultura viral não são comumente usados. 	<p>documentação do CMV em amostras de sangue fetal ou líquido amniótico por pelo menos dois ensaios diferentes positivos</p>
<p>Ressonância nuclear magnética (RNM)/ultrassonografia cranioencefálica: neonatos</p> <ul style="list-style-type: none"> • As ultrassonografias cranioencefálicas fazem parte da triagem neonatal sistemática de qualquer neonato com infecção congênita por CMV. Alguns especialistas defendem a necessidade de uma RNM cranioencefálica, especificamente em caso de microcefalia, soroconversão materna tardia ou sintomas neurológicos. Os exames auditivo e oftalmológico fazem parte da triagem neonatal de rotina. As avaliações do desenvolvimento a partir do primeiro ano de vida também fazem parte do rastreamento. 	<p>calcificações intracranianas; microcefalia; dilatação dos ventrículos cerebrais</p>

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Mononucleose infecciosa	<ul style="list-style-type: none"> O quadro clínico da síndrome da mononucleose infecciosa é causado mais comumente pela infecção por vírus Epstein-Barr (EBV) e é clinicamente indistinguível do citomegalovírus (CMV). 	<ul style="list-style-type: none"> Teste heterófilo, sorologia para EBV.
vírus da imunodeficiência humana (HIV)	<ul style="list-style-type: none"> A soroconversão aguda por HIV muitas vezes é manifestada por uma síndrome febril que pode ser difícil de se distinguir da doença primária por CMV. Essa síndrome pode incluir febre, calafrios e linfadenopatia generalizada. 	<ul style="list-style-type: none"> Sorologia para HIV; nível de ácido ribonucleico (RNA) do HIV.
Toxoplasmose	<ul style="list-style-type: none"> Em pacientes imunocompetentes, a toxoplasmose aguda pode apresentar-se como uma síndrome similar à mononucleose. 	<ul style="list-style-type: none"> Sorologia para toxoplasma - IgA, IgM, IgG.
Outra doença viral	<ul style="list-style-type: none"> Infecções virais frequentemente se apresentam como febre em pacientes imunocomprometidos e, assim, podem ser indistinguíveis do CMV. 	<ul style="list-style-type: none"> Cultura específica para o vírus e testagem de ácidos nucleicos.

CrITÉRIOS de diagnóstico

Definições de infecção por citomegalovírus (CMV) e doença em receptores de transplante[33] [34]

- Infecção por CMV:
 - Definida pelo isolamento do CMV ou pela detecção de proteínas ou ácidos nucleicos virais em qualquer amostra de fluido corporal ou tecido.
- Infecção recorrente:

- Definida como uma nova detecção de CMV em um paciente que teve uma infecção documentada anteriormente sem detecção de vírus em dois testes consecutivos, geralmente com uma semana entre eles.
- Reinfecção:
 - Definida como a detecção de uma cepa de CMV distinta da cepa que foi a causa da infecção original.
- Síndrome CMV:
 - Denota a presença de mal-estar e/ou febre significativos, muitas vezes acompanhados por supressão da medula óssea. Outros patógenos devem ser descartados.
 - Em receptores de transplante de órgão sólido, a síndrome CMV é definida pela presença de febre e/ou mal-estar, leucopenia e trombocitopenia.
- Pneumonite por CMV:
 - Definida pela presença de sinais e/ou sintomas de doença pulmonar combinados com a detecção de CMV em amostras de fluido da lavagem broncoalveolar ou de tecido pulmonar.
- Doença gastrointestinal por CMV:
 - Definida pela identificação de sintomas clínicos, achados de lesões macroscópicas da mucosa em endoscopia e demonstração de CMV (por cultura, histopatologia, análise imuno-histoquímica ou hibridização in situ) em um espécime de biópsia de trato gastrointestinal.
- Hepatite por CMV:
 - Definida por achados de níveis elevados de bilirrubina e/ou enzimas, ausência de outras causas documentadas de hepatite e detecção de CMV (por cultura, histopatologia, análise imuno-histoquímica ou hibridização in situ) em um espécime de biópsia de fígado.
- Lesões típicas devem ser confirmadas por um oftalmologista para o diagnóstico de retinite por CMV.

Abordagem passo a passo do tratamento

Em pacientes imunocompetentes, a infecção por citomegalovírus (CMV) geralmente é autolimitada e o tratamento antiviral não é indicado.

A manifestação clínica da infecção por CMV em pacientes transplantados depende do estado imunológico geral do hospedeiro, de forma que, em casos de doença clínica grave, a intensidade da imunossupressão deve ser reduzida, se possível. Em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), deve ser considerado o início da terapia antirretroviral (ART) para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) subjacente. Há um risco de uveíte por CMV com reconstituição imune em pacientes que tiverem iniciado a ART.

Indivíduos imunocompetentes

A infecção e a doença por CMV remitem sem tratamento antiviral em pacientes com um sistema imunológico competente. Nessas pessoas, a geração de imunidade específica para CMV durante a evolução da doença é suficiente para a remissão da doença clínica. Assim, não é necessário tratamento antiviral.

Receptores de transplante com doença por CMV

O objetivo da terapia para infecção por CMV é o controle rápido da replicação viral e da doença clínica com o uso de valganciclovir por via oral ou ganciclovir intravenoso.[2] [35] Ficou comprovado que valganciclovir por via oral não é inferior a ganciclovir intravenoso no tratamento da doença por CMV em receptores de transplante de rim, fígado, coração e pulmão.[36] Portanto, o valganciclovir por via oral é preferível para o tratamento da doença por CMV devido ao risco reduzido de complicações relacionadas à administração intravenosa e à internação hospitalar.[35] No entanto, o ganciclovir intravenoso pode ser preferível em caso de doença por CMV grave que represente risco de vida (isto é, pneumonite, doença que requeira internação em unidade de terapia intensiva, doença gastrointestinal grave com diarreia profusa ou quando a exposição ótima ao medicamento é essencial ou pode ser uma questão).[35] Neste contexto, o valganciclovir deve ser usado como uma abordagem de transição gradual após a terapia inicial com ganciclovir intravenoso ao se apresentar melhora clínica. Devido à nefrotoxicidade associada, o foscarnete é uma opção de segunda linha para o tratamento da doença por CMV e deve ser reservado a pacientes intolerantes a valganciclovir ou ganciclovir durante a fase de indução.[35] [2]

Atualmente, o uso rotineiro de imunoglobulinas (hiperimunoglobulinas para CMV ou não selecionadas) não é recomendado como tratamento adjuvante.[35] Em caso de doença por CMV grave, sobretudo em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas e transplante de pulmão com pneumonite por CMV, o uso adjuvante de imunoglobulinas pode ser considerado, embora não haja evidências de um benefício claro.[2] Não há diretrizes para definir a gravidade da doença; é feito um julgamento pelo médico assistente.

Pacientes com AIDS e doença por CMV, como retinite

Em pacientes com AIDS, a cegueira causada pela coriorretinite por CMV muitas vezes é irreversível e o tratamento tem como objetivo interromper a progressão da doença. Compostos de ganciclovir são os medicamentos de primeira escolha para a doença ou infecção por CMV.

Para pacientes com retinite por CMV iminente que ameaça a visão, ganciclovir intravítreo ou foscarnete combinado com valganciclovir sistêmico é a terapia inicial de escolha.[24] As terapias alternativas

incluem o ganciclovir intravítreo ou o foscarnete combinado a ganciclovir, foscarnete ou cidofovir sistêmicos (com probenecida e terapia de hidratação com soro fisiológico antes e depois da terapia com cidofovir).[24] A terapia inicial deve ser seguida por terapia de manutenção crônica. Para pequenas lesões periféricas que não ameaçam a visão, o valganciclovir oral isolado pode ser adequado. As opções alternativas incluem o ganciclovir, o foscarnete ou o cidofovir por via intravenosa.[24]

É importante que a terapia sistêmica seja administrada quando é dado ganciclovir intravítreo para prevenir a progressão para retinite contralateral e outras doenças por CMV extraoculares. Embora sejam eficazes, o cidofovir e o foscarnete são escolhas de menor preferência devido às toxicidades associadas.[24]

Para a doença gastrointestinal, é recomendado ganciclovir ou foscarnete por via intravenosa por 21-42 dias (ou até que os sinais e sintomas remitam). O valganciclovir é o tratamento de segunda linha se os sintomas não forem intensos o suficiente para interferirem na absorção oral. A terapia de manutenção geralmente não é necessária para a esofagite ou colite por CMV, mas deve ser considerada após recidivas.[24]

Para a pneumonite, ganciclovir ou foscarnete por via intravenosa são utilizados, embora haja poucos dados disponíveis em relação aos desfechos do impacto da terapia, e o tempo ideal de tratamento ainda não foi estabelecido.[24] Ganciclovir intravenoso e foscarnete são usados em combinação para estabilizar a doença neurológica e maximizar a resposta.[24] A terapia de manutenção deve ser mantida por toda a vida, a menos que haja evidências de recuperação imune.

Os pacientes também devem iniciar imediatamente a ART para controlar a infecção por HIV e promover a reconstituição imune. Em alguns pacientes com um sistema imunológico em recuperação, pode ocorrer uma síndrome de reconstituição imune, caracterizada pelo agravamento da inflamação em razão da retinite por CMV.[37]

Casos resistentes

Ocasionalmente, casos de doença por CMV em pacientes com AIDS e receptores de transplante devem-se a vírus resistentes a medicamentos. Deve-se suspeitar de CMV resistente na presença de viremia por CMV recorrente ou persistente e exposição prolongada a antivirais, e ele deve ser testado com uma análise de resistência genotípica.[35] Nesses casos, o tratamento é complexo; na ausência de dados de ensaios clínicos controlados para determinar a melhor abordagem, o tratamento deve ser realizado em conjunto com um especialista. Dependendo da mutação genética, a infecção por CMV resistente pode ser tratada com foscarnete ou cidofovir, ou com medicamentos contra CMV que estejam em fase de pesquisa.[35] [2]

O CMV mutante UL97 apresenta resistência ao ganciclovir e o tratamento antiviral nesses casos é realizado com foscarnete intravenoso e, menos comumente, cidofovir. Ocasionalmente, doses mais altas que a normal de ganciclovir intravenoso também podem ser uma opção. O CMV mutante UL54, que apresenta mutação na ácido desoxirribonucleico (DNA) polimerase do CMV, pode apresentar resistência cruzada entre ganciclovir, foscarnete e cidofovir (dependendo do local exato da mutação) e o tratamento, nesses casos, pode ser mais limitado.

A redução na imunossupressão deve acompanhar a terapia antiviral, pois isso permitirá a reconstituição imune e o controle imunológico da infecção viral. O uso de agentes antivirais experimentais mais recentes, como maribavir ou letermovir, pode ser considerado se disponível, apesar de estudos estarem em andamento. Atualmente, o letermovir está aprovado para a prevenção da infecção por CMV em

receptores de transplante de células-tronco hematopoiético, mas não para o tratamento da doença por CMV estabelecida devido à sua baixa barreira genética. Consulte a seção Tratamentos emergentes para obter mais detalhes.

CMV congênito

Os neonatos com doença por CMV congênita sintomática de moderada a grave devem ser tratados com ganciclovir intravenoso ou valganciclovir por via oral no primeiro mês de vida, por um período de, no máximo, 6 meses.[38] [39] [40] A justificativa para o tratamento antiviral é apoiada por vários ensaios clínicos randomizados. Em um ensaio clínico randomizado, os pacientes tratados com ganciclovir intravenoso por 6 semanas apresentaram uma piora menos frequente da perda auditiva e uma melhora dos desfechos de neurodesenvolvimento após 6 meses e 1 ano, comparados a pacientes com ausência de tratamento.[40] [41] A neutropenia foi um evento adverso frequente do ganciclovir.[40] Um ensaio clínico controlado por placebo não demonstrou melhoras em curto prazo, tendo demonstrado melhoras significativas, embora modestas, no neurodesenvolvimento e na audição em longo prazo com o regime de valganciclovir por 6 meses, comparado a placebo.[39]

Até o momento, não há evidências suficientes para recomendar o tratamento de neonatos com CMV congênito leve ou assintomático. Há vários estudos em andamento com o objetivo de estabelecer se há algum benefício em tratar neonatos com perda neurossensorial isolada ou em tratar neonatos após o primeiro mês de vida.[38] Atualmente, também não há evidências suficientes de que a infecção por CMV congênita pode ser evitada ao se tratarem gestantes com infecção primária por CMV com antivirais (como valaciclovir)[42] ou por meio de imunização passiva com imunoglobulina intravenosa.[43] [44]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
doença autolimitada adquirida: imunocompetente		
	1a	tranquilização
infecção em receptor de transplante: sem resistência conhecida a medicamentos		
<div> <div></div> <div>com pneumonite, doença gastrointestinal grave ou internação em unidade de terapia intensiva (UTI)</div> </div>	1a	ganciclovir intravenoso
	adjunto	imunoglobulinas
	adjunto	transição para valganciclovir oral
	2a	foscarnete intravenoso
	adjunto	imunoglobulinas

Agudo		(resumo)
■ sem pneumonite, doença gastrointestinal grave ou internação em unidade de terapia intensiva (UTI)	1a	valganciclovir oral
	2a	ganciclovir intravenoso
	3a	foscarnete intravenoso
infecção em paciente com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS): sem resistência conhecida a medicamentos		
■ com retinite (lesões iminentes que ameaçam a visão)	1a	terapia inicial intravítrea e antiviral sistêmica
	mais	terapia de manutenção antiviral
■ com retinite (lesões que não ameaçam a visão)	1a	terapia antiviral
■ com doença gastrointestinal	1a	terapia antiviral#
■ com pneumonite	1a	terapia antiviral
■ com doença neurológica	1a	terapia antiviral
infecção: resistência conhecida a medicamentos		
	1a	foscarnete, cidofovir ou ganciclovir em altas doses
infecção congênita		
	1a	valganciclovir oral ou ganciclovir intravenoso

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

**doença autolimitada adquirida:
imunocompetente**

1a tranquilização

» O tratamento antiviral da infecção e da doença por CMV em indivíduos imunocompetentes em geral não é recomendado, pois a doença é autolimitada.

**infecção em receptor de transplante:
sem resistência conhecida a
medicamentos**

- com pneumonite, doença gastrointestinal grave ou internação em unidade de terapia intensiva (UTI)

1a ganciclovir intravenoso

Opções primárias

» **ganciclovir**: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por pelo menos 2-4 semanas e até resolução clínica e negativização do CMV em amostras de sangue ou tecido

» Não há diretrizes para definir a gravidade da doença; é feito um julgamento pelo médico que faz o manejo.

» O ganciclovir intravenoso é o tratamento antiviral de primeira linha para doença grave por CMV, doença gastrointestinal (GI) por CMV, pneumonite por CMV e casos que exigem internação em unidade de terapia intensiva (UTI).

adjunto imunoglobulinas

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **imunoglobulina humana normal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **imunoglobulina para citomegalovírus (humana)**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Agudo

» Imunoglobulinas (não selecionadas ou globulinas hiperimunes a CMV) podem ser utilizadas como tratamento adjunto de doenças graves por CMV, especialmente em pacientes submetidos a transplante de pulmão e de células-tronco hematopoéticas com pneumonite por CMV.[45] [35]

adjunto **transição para valganciclovir oral**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **valganciclovir**: 900 mg por via oral duas vezes ao dia por pelo menos 2-4 semanas e até resolução clínica e negativização do CMV em amostras de sangue e tecido

» O valganciclovir não deve ser de primeira linha para o tratamento desses casos graves. Ele tem sido utilizado como abordagem de transição gradual após a terapia inicial com ganciclovir intravenoso.[2]

2a **foscarnete intravenoso**

Opções primárias

» **foscarnete**: 90 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas; ou 60 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas por pelo menos 2-4 semanas e até resolução clínica e negativização do CMV em amostras de sangue e tecido

» Foscarnete é uma escolha terapêutica de menor preferência devido à nefrotoxicidade associada a seu uso.[2]

» Não há diretrizes para definir a gravidade da doença; é feito um julgamento pelo médico que faz o manejo.

adjunto **imunoglobulinas**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **imunoglobulina humana normal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **imunoglobulina para citomegalovírus (humana)**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Agudo

- sem pneumonite, doença gastrointestinal grave ou internação em unidade de terapia intensiva (UTI)

1a

» Imunoglobulinas (não selecionadas ou globulinas hiperimunes a CMV) podem ser utilizadas como tratamento adjunto de doenças graves por CMV, especialmente em pacientes submetidos a transplante de pulmão e de células-tronco hematopoéticas com pneumonite por CMV.[45] [35]

valganciclovir oral**Opções primárias**

» **valganciclovir**: 900 mg por via oral duas vezes ao dia por pelo menos 2-4 semanas e até resolução clínica e negativização do CMV em amostras de sangue e tecido

» Nos pacientes sem diarreia grave ou problemas de absorção, pneumonite ou necessidade de internação em UTI, o valganciclovir oral é considerado um tratamento de primeira linha.[36] Não há diretrizes para definir a gravidade da doença; é feito um julgamento pelo médico assistente.

2a

ganciclovir intravenoso**Opções primárias**

» **ganciclovir**: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por pelo menos 2-4 semanas e até resolução clínica e negativização do CMV em amostras de sangue ou tecido

» O ganciclovir é uma escolha terapêutica de menor preferência devido à via de administração.[46]

» Não há diretrizes para definir a gravidade da doença; é feito um julgamento pelo médico que faz o manejo.

3a

foscarnete intravenoso**Opções primárias**

» **foscarnete**: 90 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas, ou 60 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas por pelo menos 2-4 semanas e até resolução clínica e negativização do CMV em amostras de sangue e tecido

» Foscarnete é uma escolha terapêutica de menor preferência devido à nefrotoxicidade associada.[46]

» Não há diretrizes para definir a gravidade da doença; é feito um julgamento pelo médico que faz o manejo.

Agudo

infecção em paciente com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS): sem resistência conhecida a medicamentos

- com retinite (lesões iminentes que ameaçam a visão)

1a

»

terapia inicial intravítrea e antiviral sistêmica

Opções primárias

» **ganciclovir**: 2 mg por via intravítrea para 1-4 doses por um período de 7-10 dias

-ou-

» **foscarnete**: 2.4 mg por via intravítrea para 1-4 doses por um período de 7-10 dias

--E--

» **valganciclovir**: 900 mg por via oral duas vezes ao dia por 14-21 dias

Opções secundárias

» **ganciclovir**: 2 mg por via intravítrea para 1-4 doses por um período de 7-10 dias

-ou-

» **foscarnete**: 2.4 mg por via intravítrea para 1-4 doses por um período de 7-10 dias

--E--

» **ganciclovir**: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por 14-21 dias

-ou-

» **foscarnete**: 60 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas, ou 90 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por 14-21 dias

OU

» **ganciclovir**: 2 mg por via intravítrea para 1-4 doses por um período de 7-10 dias

-ou-

» **foscarnete**: 2.4 mg por via intravítrea para 1-4 doses por um período de 7-10 dias

--E--

» **cidofovir**: 5 mg/kg por via intravenosa uma vez por semana por 2 semanas

--E--

» **probenecida**: 2 g por via oral 3 horas antes da dose do cidofovir, seguidos por 1 g administrado após 2 horas e após 8 horas da primeira dose

» Ganciclovir intravítreo ou foscarnete em combinação com valganciclovir sistêmico é a terapia inicial de escolha para pacientes com

Agudo

mais

lesões iminentes que ameaçam a visão. Opções alternativas incluem ganciclovir intravítreo ou foscarnete combinado a ganciclovir, foscarnete ou cidofovir sistêmico (com probenecida e terapia de hidratação com soro fisiológico antes e depois da terapia com cidofovir).^[24]

terapia de manutenção antiviral

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **valganciclovir**: 900 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **ganciclovir**: 5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **foscarnete**: 90-120 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **cidofovir**: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas

-e-

» **probenecida**: 2 g por via oral 3 horas antes da dose do cidofovir, seguidos por 1 g administrado após 2 horas e após 8 horas da primeira dose

» A terapia inicial deve ser seguida por terapia de manutenção crônica.

» Terapia de manutenção pode ser descontinuada com segurança em pacientes com doença inativa e contagem de CD4+ contínua (>100 células/microlitro ≥ 3 a 6 meses); consulta com o oftalmologista deve ser considerada. Exames oculares regulares devem ser realizados a cada 3 meses em pacientes que descontinuaram a terapia de manutenção, para a detecção precoce de recidiva ou de uveíte de recuperação imune.^[24]

» A recidiva precoce é causada com maior frequência pela limitada penetração intraocular da administração sistêmica dos medicamentos.^[47]

» Se os pacientes apresentarem recidiva enquanto estiverem na terapia de manutenção, será recomendada a reintrodução do mesmo

Agudo

■ com retinite (lesões que não ameaçam a visão)

1a

medicamento, seguido pelo reinício da terapia de manutenção. A alteração para um medicamento alternativo na primeira recidiva deverá ser considerada se houver suspeita de resistência ao medicamento ou se efeitos colaterais ou toxicidades interferirem nos ciclos ideais do agente inicial.

terapia antiviral**Opções primárias**

» **valganciclovir**: 900 mg por via oral duas vezes ao dia por 14-21 dias, seguidos por 900 mg uma vez ao dia

Opções secundárias

» **ganciclovir**: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por 14-21 dias, seguidos por 5 mg/kg uma vez ao dia

OU

» **foscarnete**: 60 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas, ou 90 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por 14-21 dias, seguidos por 90-120 mg/kg uma vez ao dia

OU

» **cidofovir**: 5 mg/kg por via intravenosa uma vez por semana por 2 semanas, seguidos por 5 mg/kg a cada 2 semanas

-e-

» **probenecida**: 2 g por via oral 3 horas antes da dose do cidofovir, seguidos por 1 g administrado após 2 horas e após 8 horas da primeira dose

» Para pequenas lesões periféricas, valganciclovir oral sozinho pode ser adequado. Opções alternativas incluem ganciclovir, foscarnete ou cidofovir sistêmico (com probenecida e terapia de hidratação com soro fisiológico antes e depois da terapia com cidofovir).^[24]

» A terapia antiviral sistêmica é administrada por 3-6 meses até a recuperação imune induzida pelo tratamento antirretroviral.^[24]

■ com doença gastrointestinal

1a

terapia antiviral#**Opções primárias**

» **ganciclovir**: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas, pode ser trocado para

Agudo

valganciclovir por via oral uma vez que o paciente possa tolerar a terapia por via oral

Opções secundárias

» **foscarnete**: 60 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas, ou 90 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas

OU

» **valganciclovir**: 900 mg por via oral duas vezes ao dia

» Para doença gastrointestinal (por exemplo, esofagite ou colite), é recomendado ganciclovir ou foscarnete por via intravenosa por 21 a 42 dias (ou até que os sinais e sintomas remitam).

» Valganciclovir é o tratamento de segunda linha se os sintomas não são intensos o suficiente para interferir na absorção oral.

» A terapia de manutenção geralmente não é necessária para esofagite ou colite por CMV, mas deve ser considerada após recidivas.[24]

■ com pneumonite

1a

terapia antiviral

Opções primárias

» **ganciclovir**: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas

OU

» **foscarnete**: 60 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas, ou 90 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas

» Para pneumonite, ganciclovir ou foscarnete por via intravenosa são utilizados, embora haja poucos dados disponíveis em relação aos desfechos do impacto da terapia.

» A duração ideal da terapia não foi estabelecida.[24]

■ com doença neurológica

1a

terapia antiviral

Opções primárias

» **ganciclovir**: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas

-e-

» **foscarnete**: 60 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas, ou 90 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas

Agudo

- » Esquema combinado é usado para estabilizar a doença e maximizar a resposta.
- » A duração ideal da terapia não foi estabelecida.[24] A terapia de manutenção deve ser mantida por toda a vida, a menos que haja evidências de recuperação imune.

infecção: resistência conhecida a medicamentos

1a foscarnete, cidofovir ou ganciclovir em altas doses

Opções primárias

- » **foscarnete**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

- » **cidofovir**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

- » **ganciclovir**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Ocasionalmente, casos de doença por CMV em pacientes com AIDS e receptores de transplante devem-se a vírus resistentes a medicamentos. Deve-se suspeitar de CMV resistente na presença de viremia por CMV recorrente ou persistente e exposição prolongada a antivirais, e deve-se testá-lo com uma análise de resistência genotípica.[35]

» O tratamento desses pacientes é complexo e deve ser realizado em conjunto com um especialista. Dependendo da mutação genética, a infecção por CMV resistente pode ser tratada com foscarnete ou cidofovir, ou com medicamentos contra CMV que estejam em fase de pesquisa.[35] [2]

» O CMV mutante UL97 apresenta resistência ao ganciclovir e o tratamento antiviral nesses casos é realizado com foscarnete intravenoso e, menos comumente, cidofovir. Doses mais altas que o normal de ganciclovir intravenoso também podem ser uma opção. O CMV mutante UL54, que apresenta mutação na DNA polimerase do CMV, pode apresentar resistência cruzada entre ganciclovir, foscarnete e cidofovir e o tratamento, nesses casos, é muito limitado. Deve-se consultar um especialista.

Agudo

» A redução na imunossupressão deve acompanhar a terapia antiviral, pois isso permitirá a reconstituição imune e o controle imunológico da infecção viral. O tratamento deve ser determinado e administrado com acompanhamento de especialista.

» Medicamentos investigacionais podem ser considerados em consulta com um especialista.

infecção congênita

1a **valganciclovir oral ou ganciclovir intravenoso**

Opções primárias

» **valganciclovir**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dosagem

Opções secundárias

» **ganciclovir**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dosagem

» O valganciclovir por via oral é recomendado para o tratamento de neonatos sintomáticos infectados com CMV. O ganciclovir intravenoso é recomendado como uma opção alternativa para infecção congênita sintomática grave.[41] [39] [38]

» Ficou demonstrado que o ganciclovir e o valganciclovir previnem a progressão da perda auditiva.[41] [39] [40] A terapia deve ser administrada por 6 meses, e deve ser iniciada no primeiro mês após o nascimento.[41] O tratamento prolongado com valganciclovir resulta em melhoras modestas, em longo prazo, dos desfechos de longo prazo.[39] A neutropenia é a toxicidade observada com maior frequência.[41]

» Até o momento, não há evidências suficientes para recomendar o tratamento de neonatos com CMV congênito leve ou assintomático. Há vários estudos em andamento com o objetivo de estabelecer se há algum benefício em tratar neonatos com perda neurossensorial isolada ou em tratar neonatos após o primeiro mês de vida.[38]

Novidades

Brincidofovir (CMX001)

Em um estudo controlado por placebo e com escala de dosagem, o brincidofovir (um análogo de nucleosídeo administrado por via oral) reduziu significativamente a incidência de eventos de citomegalovírus (CMV) em pacientes submetidos a transplante alogênico de células hematopoéticas.[48] A diarreia foi um efeito adverso limitante da dose. Um ensaio clínico de fase 3 não conseguiu demonstrar superioridade, comparado a placebo, na prevenção da infecção por CMV em receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas.[49]

Letermovir (AIC246)

O Letermovir, composto oral anticitomegalovírus que tem como alvo o complexo terminase viral, diminuiu significativamente o número de cópias de ácido desoxirribonucleico (DNA) do CMV da linha basal em um estudo pequeno, aberto e de prova de conceito.[50] O clearance viral foi atingido em 50% (6 de 12) dos receptores de transplante nos grupos de letermovir comparados com 29% (2 de 7) dos pacientes transplantados randomizados para o padrão de cuidados. Em um estudo para determinação de dose, controlado por placebo, em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas, o letermovir foi eficaz na redução da incidência de infecção por CMV. A dose mais alta no estudo foi bem tolerada e apresentou eficácia máxima.[51] Em um ensaio clínico recente controlado e randomizado com receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas, o letermovir administrado por 14 semanas mostrou uma incidência reduzida de infecção por CMV na semana 24 após o transplante, comparado com placebo (37% vs. 61%, respectivamente; $P < 0.001$).[52] Letermovir já está aprovado nos EUA e na Europa para a prevenção da infecção por CMV em receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas.

Maribavir

O maribavir é um inibidor da quinase CMV UL97. Ele se mostrou promissor em ensaios clínicos iniciais; no entanto, diversos ensaios clínicos de fase III demonstraram que ele não é mais eficaz que o placebo na prevenção de viremia por CMV em humanos após transplante.[53] Ensaios clínicos avaliando maribavir para tratamento de CMV refratário estão em andamento.

Vacinas contra CMV

Várias vacinas candidatas, inclusive de vírus vivo atenuado, vetores virais quiméricos/recombinantes, subunidades recombinantes ou baseadas em genes, estão em desenvolvimento pré-clínico e clínico em fase inicial.[35] Estudos de fase II relataram redução na infecção por CMV em gestantes e receptores de transplante que receberam a vacina de glicoproteína B de CMV contendo o adjuvante MF59.[54] [55] uma vacina bivalente de DNA reduziu a ocorrência e a recorrência de viremia de CMV em receptores de transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas soropositivos para CMV.[56] No entanto, em um ensaio clínico de fase II com receptores de transplante de rim soronegativos para CMV, que receberam o rim de um doador soropositivo para CMV, a vacina de ácido desoxirribonucleico (DNA) bivalente não preveniu episódios de viremia por CMV, sendo necessária a administração de antivirais, comparada ao placebo.[57] Em um estudo de fase I, ficou comprovado que uma vacina quimérica reduziu a viremia por CMV em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas.[58]

Terapias adotivas de células T

O papel crítico da imunidade adaptativa no controle da infecção por CMV levou a alguns ensaios clínicos de infusões de células T CD8+ específicas para CMV em pacientes com doenças por CMV refratárias e resistentes.[59]

Monitoramento imunológico

Monitoramento de CD4+ específico para CMV e respostas de células T para CD8+ podem ser uma forma promissora de refinar as estratégias de prevenção e tratamento.[60] [61] Por exemplo, o tratamento antiviral

em pacientes com respostas imunes mediadas por células fortes pode ser descontinuado de forma segura em um estágio precoce. Estudos intervencionistas estão em andamento.

Recomendações

Monitoramento

Pacientes com doença por citomegalovírus (CMV) devem fazer monitoramento regular com um ensaio de teste de ácido nucleico (NAT) quantitativo para CMV ou de antigenemia pp65, em geral uma vez por semana, para documentar o clearance de CMV do sangue e para orientar a duração do tratamento. O monitoramento regular do CMV geralmente não é indicado clinicamente durante profilaxia antiviral de rotina em receptores de transplante de órgão sólido ou em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) (ver abaixo para considerações sobre pacientes com AIDS com contagem de células T CD4 de <50 células/microlitro). O monitoramento, normalmente, é usado como parte de uma estratégia preventiva em receptores de transplante de órgão sólido ou receptores de transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas que não estão recebendo profilaxia antiviral. O monitoramento também é usado ocasionalmente em receptores de transplante de órgão sólido após a finalização de um ciclo de profilaxia (estratégia híbrida).

Pacientes com CMV detectável no sangue ou com sinais clínicos consistentes com doença por CMV ativa ou persistente devem continuar o tratamento com terapia antiviral.

- Teste de ácido nucleico (NAT) para CMV em receptores de transplante e pacientes com AIDS: receptores de transplante de órgão sólido e de transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas são monitorados ao menos uma vez por semana com NAT para CMV para detecção de replicação assintomática de CMV, de forma que a terapia antiviral preventiva possa ser administrada para prevenir a progressão para doença clínica. Pacientes com AIDS que apresentam contagem de células T CD4 de <50 células/microlitro são monitorados regularmente com NAT para CMV sanguíneo para determinar a necessidade de se iniciar terapia antiviral para a prevenção de retinite e de doença invasiva de órgão por CMV.[29]
- Antigenemia do pp65 do CMV em receptores de transplante: receptores de transplante de órgão sólido e de transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas são monitorados ao menos uma vez por semana com ensaio de antigenemia do pp65 do CMV para detecção de infecção assintomática por CMV, o que leva à terapia antiviral preventiva para prevenir a progressão para doença clínica.[29]
- Sorologia para CMV em futuros receptores de transplante e seus doadores: a sorologia para CMV é realizada em todos os futuros receptores de transplante e seus doadores para se determinar o risco de doença por CMV após o transplante.[29]

Pacientes fazendo tratamento de manutenção em longo prazo devem ser monitorados para efeitos colaterais em potencial dos medicamentos, incluindo supressão da medula óssea, toxicidade renal ou distúrbio eletrolítico.

Pacientes com retinite por CMV necessitam de monitoramento rigoroso por um oftalmologista experiente e pelo médico de atenção primária. Deve ser realizada uma oftalmoscopia indireta com dilatação da pupila no momento do diagnóstico da retinite por CMV, após a finalização da terapia de indução, 1 mês depois do início da terapia e subsequentemente mensalmente enquanto o paciente estiver em tratamento anti-CMV. Fotografias mensais do fundo, utilizando uma técnica fotográfica padronizada que documenta a aparência da retina, fornecem o método ideal para acompanhar pacientes e detectar recidiva precoce.

Instruções ao paciente

Todas as gestantes devem ser instruídas a lavar as mãos regular e cuidadosamente.

Receptores de transplante e pacientes com AIDS devem ser instruídos a procurar seu médico com urgência se ocorrerem sintomas de febre, comprometimento visual ou moscas volantes, vômitos, diarreia,

tosse, dispneia, cefaleia ou fraqueza. Recursos online de sites recomendados podem ser úteis. [NHS Choices: CMV] [CDC: CMV and congenital CMV infection]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
supressão da medula óssea induzida por ganciclovir e valganciclovir	curto prazo	alta
O efeito colateral mais comum da terapia com ganciclovir IV ou valganciclovir é a supressão da medula óssea, mais comumente com leucopenia e trombocitopenia.[46] A redução da dosagem de ganciclovir foi usada para administrar essa complicação, embora isso possa causar resistência do vírus. O uso de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) foi sugerido como um tratamento potencial.[64]		
toxicidade renal induzida por cidofovir e foscarnete	curto prazo	alta
A complicação mais preocupante do cidofovir e do foscarnete é a insuficiência renal.[2] Isso pode ser administrado por infusões adequadas de fluidos e pelo uso de cidofovir, probenecida é administrada para prevenir a toxicidade renal.[1]		
distúrbios eletrolíticos induzidos por foscarnete	curto prazo	alta
Distúrbio eletrolítico, particularmente com cálcio, magnésio e fósforo, é comum durante o tratamento com foscarnete.[1] Recomendam-se o monitoramento de rotina dessas deficiências eletrolíticas e a suplementação dos eletrólitos deficitários.		
uveíte de recuperação imune	curto prazo	baixa
Quando o sistema imunológico se recupera, como resultado da terapia antirretroviral no tratamento da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), pode haver um agravamento paradoxal da inflamação ocular induzida por CMV.[37] Isso foi tratado por alguns especialistas com o uso de corticosteroides.[1]		
infecção congênita por CMV resultando em deficiência intelectual, surdez neurosensorial, comprometimento visual e anormalidades do desenvolvimento	variável	alta
A infecção por CMV congênita é a principal causa de surdez neurosensorial, deficiência intelectual e comprometimento visual.[10] Sequelas neurológicas incluem espasticidade, hemiparesia, convulsões e atraso do desenvolvimento.[8] [9]		
cegueira	variável	média
A invasão do citomegalovírus (CMV) na retina causa dano permanente, de modo que mesmo se a infecção viral for controlada, a destruição da retina não será reversível. Desta forma, o diagnóstico precoce da retinite por CMV é o principal fator para impedir a cegueira permanente.[1]		
efeitos indiretos do CMV	variável	média
A doença por CMV está associada a maior risco de outras infecções oportunistas. Em longo prazo, foi associada a rejeição de aloenxertos aguda e crônica e mortalidade geral.[62] [63]		

Prognóstico

O desfecho do tratamento de doenças por citomegalovírus (CMV) é, em geral, bom, com a possível exceção da retinite por CMV, que pode causar cegueira irreversível tanto em pacientes transplantados quanto em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).^{[1] [28]} Em casos de receptores de transplante de órgão sólido e de transplante de células-tronco hematopoéticas com doença do enxerto contra o hospedeiro, em que o receptor é soronegativo (CMV D+/R-) e o doador é soropositivo para CMV, é comum a recorrência de replicação do CMV, e pode ser necessária a administração de vários ciclos de terapia antiviral. Em receptores de transplante de órgão sólido, alguns especialistas administram profilaxia secundária em pacientes com alto risco de recorrência (CMV D+/R-).

Há uma observação cada vez maior dos desfechos deletérios em longo prazo da infecção e doença por CMV em receptores de transplante, como o aumento do risco de falência crônica de aloenxerto (incluindo vasculopatia acelerada após transplante de coração, bronquiólite obliterante após transplante de pulmão e fibrose tubulointersticial após transplante de rim).

O desfecho clínico em longo prazo mais comum da doença congênita por CMV é a perda auditiva.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Antenatal care for uncomplicated pregnancies

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases

Publicado por: European Society of Cardiology

Última publicação em:
2015

Internacional

The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation

Publicado por: Transplantation Society

Última publicação em:
2018

América do Norte

Cytomegalovirus in solid organ transplantation

Publicado por: American Society of Transplantation; American Society of Transplant Surgeons

Última publicação em:
2013

Diretrizes de tratamento

Europa

Congenital cytomegalovirus infection: update on treatment

Publicado por: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (UK)

Última publicação em:
2017

Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT

Publicado por: European Conference on Infections in Leukemia

Última publicação em:
2008

2008 prevention of opportunistic infections in HIV-infected adolescents and adults guidelines: recommendations of GESIDA/National AIDS Plan AIDS Study Group (GESIDA) and National AIDS Plan

Publicado por: AIDS Study Group of the Spanish Society of Infectious Diseases; National AIDS Plan Committee

Última publicação em:
2008

Internacional

The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation

Publicado por: Transplantation Society

Última publicação em:
2018

Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis and therapy

Publicado por: International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group

Última publicação em:
2017

América do Norte

Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

Última publicação em:
2018

Cytomegalovirus in solid organ transplantation

Publicado por: American Society of Transplantation; American Society of Transplant Surgeons

Última publicação em:
2013

Recursos online

1. [CDC: CMV and congenital CMV infection](#) (*external link*)
2. [NHS Choices: CMV](#) (*external link*)

Artigos principais

- Razonable RR, Humar A; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar;(13 suppl 4):93-106. [Texto completo](#)
- Aberg JA. Reconstitution of immunity against opportunistic infections in the era of potent antiretroviral therapy. *AIDS Clin Rev*. 2000-2001:115-38.
- Yinon Y, Farine D, Yudin MH, et al; Fetal Medicine Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010 Apr;32(4):348-354. [Texto completo](#)
- Humar A, Michaels M; AST ID Working Group on Infectious Disease Monitoring. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant*. 2006 Feb;6(2):262-74. [Texto completo](#)
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al; The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2018 Jun;102(6):900-31.
- Asberg A, Humar A, Rollag H, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007 Sep;7(9):2106-13.
- Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jun;17(6):e177-e188.
- Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):933-43. [Texto completo](#)
- Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2433-44. [Texto completo](#)
- Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, et al. Canadian society of transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant*. 2005 Feb;5(2):218-27. [Texto completo](#)
- Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, et al. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):1-10. [Texto completo](#)

Referências

1. Eid AJ, Razonable RR. Valganciclovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Expert Rev Ophthalmol*. 2007;2:351-61.
2. Razonable RR, Humar A; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar;(13 suppl 4):93-106. [Texto completo](#)
3. Razonable RR, Paya CV. Beta-herpesviruses in transplantation. *Rev Med Microbiol*. 2002;13:163-76.
4. Razonable RR, Rivero A, Brown RA, et al. Detection of simultaneous beta-herpesvirus infection in clinical syndromes due to defined cytomegalovirus infection. *Clin Transplant*. 2003 Apr;17(2):114-20.
5. Hayward GS, Ambinder R, Ciufo D, et al. Structural organization of human herpesvirus DNA molecules. *J Invest Dermatol*. 1984 Jul;83(1 suppl):29s-41s.
6. Ayre K, Warren BF, Jeffery K, et al. The role of CMV in steroid-resistant ulcerative colitis: a systematic review. *J Crohns Colitis*. 2009 Sep;3(3):141-8.
7. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA*. 2008 Jul 23;300(4):413-22. [Texto completo](#)
8. Michaels MG, Greenberg DP, Sabo DL, et al. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Pediatric Infect Dis J*. 2003 Jun;22(6):504-9.
9. Lagasse N, Dhooge I, Govaert P, et al. Congenital CMV infections and hearing loss. *Acta Otorhinolaryngology Belg*. 2000;54(4):431-6.
10. Revello M. Pathogenesis and prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2004 Feb;29(2):71-83.
11. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007 Jul-Aug;17(4):253-76.
12. Kijpittayarit S, Eid AJ, Brown RA, et al. Relationship between Toll-like receptor 2 polymorphism and cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Clin Infect Dis*. 2007 May 15;44(10):1315-20.
13. Compton T, Kurt-Jones EA, Boehme KW, et al. Human cytomegalovirus activates inflammatory cytokine responses via CD4 and Toll-like receptor 2. *J Virol*. 2003 Apr;77(8):4588-96. [Texto completo](#)
14. Einsele H, Kapp M, Grigoleit GU. CMV-specific T cell therapy. *Blood Cells Mol Dis*. 2008 Jan-Feb;40(1):71-5.
15. Eid AJ, Razonable RR. Cytomegalovirus in solid organ transplantation: advances lead to challenges and opportunities. *Curr Opin Organ Transplant*. 2007;12:610-17.
16. Razonable RR, Rivero A, Rodriguez A, et al. Allograft rejection predicts the occurrence of late-onset cytomegalovirus (CMV) disease among CMV-mismatched solid organ transplant patients receiving prophylaxis with oral ganciclovir. *J Infect Dis*. 2001 Dec 1;184(11):1461-4.

17. Boeckh M, Nichols WG. The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood*. 2004 Mar 15;103(6):2003-8.
18. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, et al. Reduced incidence of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving everolimus and reduced tacrolimus doses. *Am J Transplant*. 2015 Oct;15(10):2655-64. [Texto completo](#)
19. Aberg JA. Reconstitution of immunity against opportunistic infections in the era of potent antiretroviral therapy. *AIDS Clin Rev*. 2000-2001:115-38.
20. Weng MT, Tung CC, Lee YS, et al. Cytomegalovirus colitis in hospitalized inflammatory bowel disease patients in Taiwan: a referral center study. *BMC Gastroenterol*. 2017 Feb 13;17(1):28. [Texto completo](#)
21. Razonable RR. Epidemiology of cytomegalovirus disease in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm*. 2005 Apr 15;62(8 suppl 1):S7-13.
22. Yinon Y, Farine D, Yudin MH, et al; Fetal Medicine Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010 Apr;32(4):348-354. [Texto completo](#)
23. Nichols WG, Price TH, Gooley T, et al. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood*. 2003 May 15;101(10):4195-200. [Texto completo](#)
24. AIDSinfo, US Department of Health & Human Services. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. May 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
25. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002 Apr 15;34(8):1094-7. [Texto completo](#)
26. Razonable RR, Åsberg A, Rollag H, et al. Virologic suppression measured by a cytomegalovirus (CMV) DNA test calibrated to the World Health Organization international standard is predictive of CMV disease resolution in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2013 Jun;56(11):1546-53. [Texto completo](#)
27. Preiksaitis JK, Hayden RT, Tong Y, et al. Are we there yet? Impact of the first International Standard for cytomegalovirus DNA on the harmonization of results reported on plasma samples. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):583-9.
28. Eid AJ, Bakri SJ, Kijpittayarit S, et al. Clinical features and outcomes of cytomegalovirus retinitis after transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2008 Feb;10(1):13-8.
29. Razonable RR, Paya CV, Smith TF. Role of the laboratory in the diagnosis and management of cytomegalovirus infection in hematopoietic and solid organ transplant recipients. *J Clin Microbiol*. 2002 Mar;40(3):746-52. [Texto completo](#)

30. Wohl DA, Kendall MA, Andersen J, et al; A5030 Study Team. Low rate of CMV end-organ disease in HIV-infected patients despite low CD4+ cell counts and CMV viremia: results of ACTG protocol A5030. HIV Clin Trials. 2009 May-Jun;10(3):143-52. [Texto completo](#)
31. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, et al. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. N Engl J Med. 2001 May 3;344(18):1366-71. [Texto completo](#)
32. Donner C, Liesnard C, Brancart F, et al. Accuracy of amniotic fluid testing before 21 weeks' gestation in prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. Prenat Diagn. 1994 Nov;14(11):1055-9.
33. Humar A, Michaels M; AST ID Working Group on Infectious Disease Monitoring. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. Am J Transplant. 2006 Feb;6(2):262-74. [Texto completo](#)
34. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, et al; Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. Clin Infect Dis. 2017 Jan 1;64(1):87-91.
35. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al; The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. Transplantation. 2018 Jun;102(6):900-31.
36. Asberg A, Humar A, Rollag H, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2007 Sep;7(9):2106-13.
37. Muller M, Wandel S, Colebunders R, et al; leDEA Southern and Central Africa. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010 Apr;10(4):251-61.
38. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Lancet Infect Dis. 2017 Jun;17(6):e177-e188.
39. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. N Engl J Med. 2015 Mar 5;372(10):933-43. [Texto completo](#)
40. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. J Pediatr. 2003 Jul;143(1):16-25.
41. Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, et al; National Institute of Allergy, Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. J Clin Virol. 2009 Dec;(46 suppl 4):S22-6.

42. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussi res L, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valgacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Oct;215(4):462.e1-462.e10. [Texto completo](#)
43. Nigro G, Adler SP, La Torre R, et al; Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2005 Sep 29;353(13):1350-62. [Texto completo](#)
44. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, et al; CHIP Study Group. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med*. 2014 Apr 3;370(14):1316-26. [Texto completo](#)
45. Bonaros N, Mayer B, Schachner T, et al. CMV-hyperimmune globulin for preventing cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients: a meta-analysis. *Clin Transplant*. 2008 Jan-Feb;22(1):89-97.
46. American Society of Transplantation, American Society of Transplant Surgeons. Cytomegalovirus. *Am J Transplant*. 2004;4(suppl 10):51-8. [Texto completo](#)
47. Kuppermann BD, Quiceno JI, Flores-Aguilar M, et al. Intravitreal ganciclovir concentration after intravenous administration in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis: implications for therapy. *J Infect Dis*. 1993 Dec;168(6):1506-9.
48. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, et al. CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2013 Sep 26;369(13):1227-36.
49. Marty FM, Winston DJ, Chemaly RF, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial of Oral Brincidofovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Oct 4 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#)
50. Stoelben S, Arns W, Renders L, et al. Preemptive treatment of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients with letermovir: results of a Phase 2a study. *Transpl Int*. 2014 Jan;27(1):77-86. [Texto completo](#)
51. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, et al; AIC246 Study Team. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2014 May 8;370(19):1781-9.
52. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2433-44. [Texto completo](#)
53. Webel R, Hakki M, Prichard MN, et al. Differential properties of cytomegalovirus pUL97 kinase isoforms affect viral replication and maribavir susceptibility. *J Virol*. 2014 May;88(9):4776-85. [Texto completo](#)
54. Pass RF, Zhang C, Evans A, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2009 Mar 19;360(12):1191-9. [Texto completo](#)

55. Griffiths PD, Stanton A, McCarrell E, et al. Cytomegalovirus glycoprotein-B vaccine with MF59 adjuvant in transplant recipients: a phase 2 randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011 Apr 9;377(9773):1256-63. [Texto completo](#)
56. Kharfan-Dabaja MA, Boeckh M, Wilck MB, et al. A novel therapeutic cytomegalovirus DNA vaccine in allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2012 Apr;12(4):290-9.
57. Vincenti F, Budde K, Merville P, et al. A randomized, phase 2 study of ASP0113, a DNA-based vaccine, for the prevention of CMV in CMV-seronegative kidney transplant recipients receiving a kidney from a CMV-seropositive donor. *Am J Transplant*. 2018 May 9 [Epub ahead of print].
58. Nakamura R, La Rosa C, Longmate J, et al. Viraemia, immunogenicity, and survival outcomes of cytomegalovirus chimeric epitope vaccine supplemented with PF03512676 (CMVPepVax) in allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: randomised phase 1b trial. *Lancet Haematol*. 2016 Feb;3(2):e87-98. [Texto completo](#)
59. Scheinberg P, Melenhorst JJ, Brenchley JM, et al. The transfer of adaptive immunity to cytomegalovirus (CMV) during hematopoietic stem cell transplantation is dependent on the specificity and phenotype of CMV-specific T cells in the donor. *Blood*. 2009 Dec 3;114(24):5071-80.
60. Snyder LD, Chan C, Kwon D, et al. Polyfunctional T-cell signatures to predict protection from cytomegalovirus after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Jan 1;193(1):78-85.
61. Manuel O, Husain S, Kumar D, et al. Assessment of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity for the prediction of cytomegalovirus disease in high-risk solid-organ transplant recipients: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013 Mar;56(6):817-24. [Texto completo](#)
62. Manuel O, Kralidis G, Mueller NJ, et al; Swiss Transplant Cohort Study. Impact of antiviral preventive strategies on the incidence and outcomes of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013 Sep;13(9):2402-10. [Texto completo](#)
63. Martin-Gandul C, Mueller NJ, Pascual M, et al. The impact of infection on chronic allograft dysfunction and allograft survival after solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2015 Dec;15(12):3024-40 [Texto completo](#)
64. Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, et al. Canadian society of transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant*. 2005 Feb;5(2):218-27. [Texto completo](#)
65. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010 May;10(5):1228-37.
66. Hodson EM, Jones CA, Webster AC, et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid organ transplants: a systematic review of randomized clinical trials. *Lancet*. 2005 Jun 18-24;365(9477):2105-15.

67. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, et al. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med*. 2005 Dec 20;143(12):870-80.
68. Small LN, Lau J, Snyderman DR. Preventing post-organ transplant cytomegalovirus disease with ganciclovir: a meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. *Clin Infect Dis*. 2006 Oct 1;43(7):869-80.
69. Paya C, Humar A, Dominguez E, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004 Apr;4(4):611-20.
70. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):CD003774. [Texto completo](#)
71. US Public Health Service (USPHS); Infectious Diseases Society of America (IDSA); USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. 2001 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *HIV Clin Trials*. 2001 Nov-Dec;2(6):493-554.
72. Spector SA, McKinley GF, Lalezari JP, et al. Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. *N Engl J Med*. 1996 Jun 6;334(23):1491-7. [Texto completo](#)
73. Brosgart CL, Louis TA, Hillman DW, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease in HIV-infected individuals. *Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. AIDS*. 1998 Feb 12;12(3):269-77.
74. Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, et al. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):1-10. [Texto completo](#)
75. Strippoli GF, Hodson EM, Jones C, et al. Preemptive treatment of cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2006 Jan 27;81(2):139-45.
76. Owers DS, Webster AC, Strippoli GF, et al. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):CD005133. [Texto completo](#)

Imagens

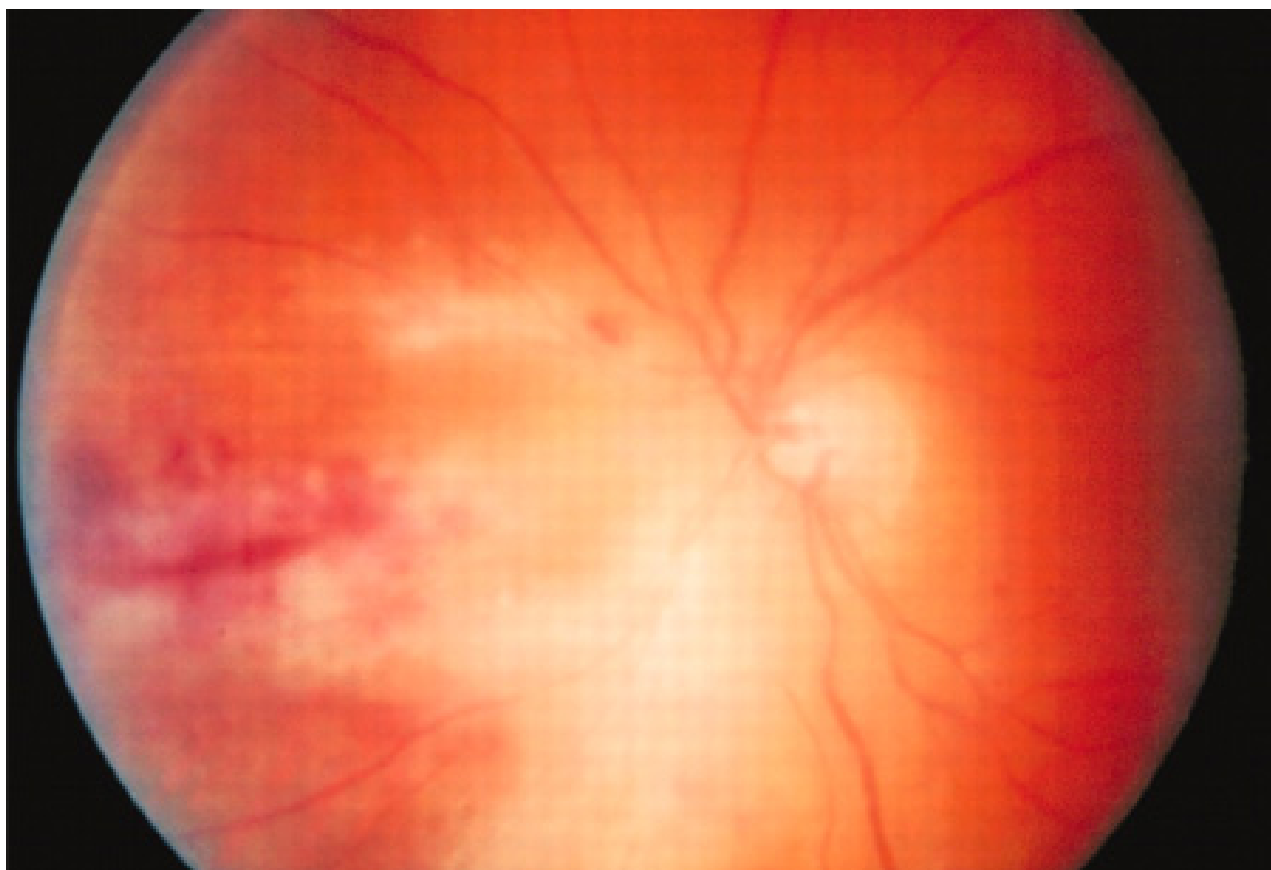


Figura 1: Fundoscopia (olho esquerdo) mostrando área de retinite por citomegalovírus (CMV) envolvendo inferonasalmente as arcadas vasculares e o disco óptico, associada a vasculite e hemorragias em "chama de vela"

Adaptado dos BMJ Case Reports 2009, copyright © 2009 pelo BMJ Publishing Group Ltd



Figura 2: Tomografia computadorizada (TC) de tórax de um receptor de transplante de pulmão com alterações difusas intersticiais e parenquimais como resultado de pneumonite primária por citomegalovírus (CMV)

Do acervo de Dr. Raymund Razonable; usado com permissão



Figura 3: Radiografia torácica mostrando infiltrados pulmonares em um paciente imunocomprometido com pneumonite grave por citomegalovírus (CMV)

Do acervo de Dr. Raymund Razonable; usado com permissão

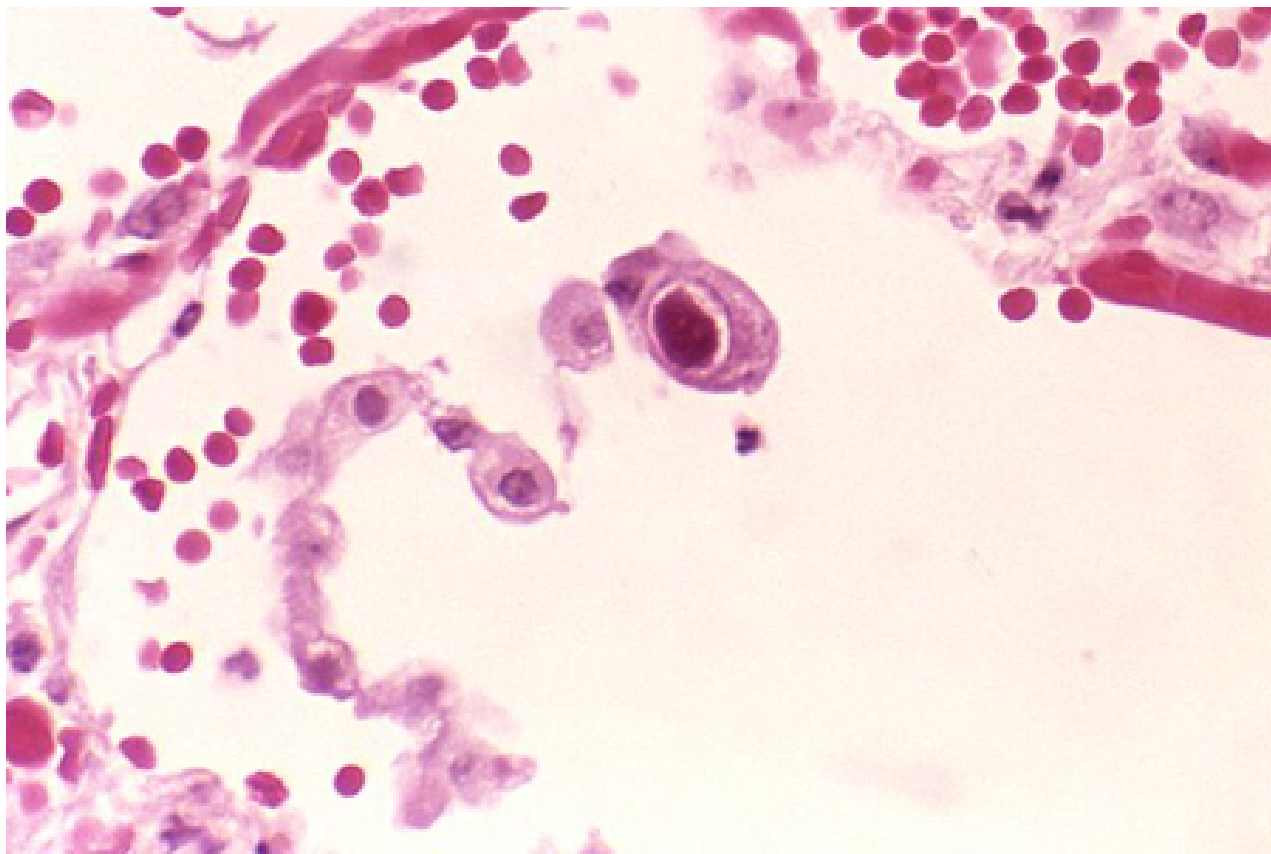


Figura 4: Infecção pulmonar ativa por citomegalovírus na síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS)

Centros de Controle e Prevenção de Doenças: Dr Edwin P. Ewing, Jr

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Matteo Mombelli, MD

Infectious Disease Service and Transplantation Center
University Hospital (CHUV), University of Lausanne, Lausanne, Switzerland
DIVULGAÇÕES: MM declares that he has no competing interests.

Oriol Manuel, MD

Infectious Disease Service and Transplantation Center
University Hospital (CHUV), University of Lausanne, Lausanne, Switzerland
DIVULGAÇÕES: OM has received research grants from Lophius

// Reconhecimentos:

Dr Matteo Mombelli and Dr Oriol Manuel would like to thank Dr Sandra Asner from the University Hospital of Lausanne, Switzerland for her careful review of congenital CMV in this topic. They would also like to gratefully acknowledge Dr Raymund R. Razonable and Dr Atul Humar, the previous contributors to this topic.

DIVULGAÇÕES: RRR is an author of a number of references cited in this topic. AH has done consultancy work for Astellas, Chimerix, and Roche.

// Colegas revisores:

Gregory H. Taylor, MD

Assistant Professor
Department of Family Medicine, University of Maryland School of Medicine, MD
DIVULGAÇÕES: GHT declares that he has no competing interests.

Simon Barton, MD, FRCOG, FRCPEd, FRCP

Clinical Director
HIV and Sexual Health, Chelsea and Westminster Hospital, London, UK
DIVULGAÇÕES: SB has been funded by GlaxoSmithKline and Gilead for speaking at scientific meetings.