



HOSPITAL
Dona
ESTEFÂNIA



Rastreio neonatal sistemático de infecção por CMV

Maria Teresa Neto

UCIN - Hospital de Dona Estefânia
Faculdade de Ciências Médicas
Universidade Nova de Lisboa

Reunião dos Núcleos da Associação Portuguesa de DPN
Guimarães, 2-3 de Dezembro 2011



UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



Declarações

- Ausência de conflito de interesses
- Escrita segundo o antigo acordo ortográfico

Sumário

- A importância do problema – frequência da infecção e suas consequências
- Características requeridas para doença rastreável
- Análise das possibilidades de rastreio
- Benefícios e problemas decorrentes do rastreio
- Conclusões

Introdução

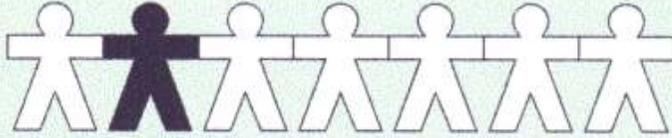
O vírus citomegálico humano (HCMV) é a principal causa de infecção congénita em todo o mundo. Estima-se que em Portugal a prevalência se situe entre 0,7% e 1% (Paulo Paixão, 2009) ou seja, 1 em cada 142 RN nasce infectado

.

Mulheres grávidas

População da Maternidade do Hospital de Dona Estefânia

	Rastreadas - Positivas
1988	? - 85 %
2003	228 rastreios - 60,5%
2010	640 rastreios – 62,3%



Registo nacional da infecção congénita por vírus citomegálico humano Resultados preliminares

Paulo Paixão, Maria Teresa Neto, Maria João Brito,
Graça Rocha, Teresa Marques

UVP/SPP

Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa

Hospital Dona Estefânia

Hospital Pediátrico de Coimbra

Registo Nacional de infecção congénita por CMV UVP/SPP 2006-2011

Infecção congénita	Tipo de infecção materna		
Casos – 38 em 5 anos Incidência–0,074/1000 NV	Primária n=19	Recorrente n=10	Desconhecida n=9
Sintomáticos n=18 (47,4%)	6/19 (31,6%)	7/10 (70%)	5/9
Assintomáticos n=20 (52,6%)	13/19 (68,4%)	3/10 (30%)	4/9

Conclusões do estudo da UVP/SPP

- A incidência referida está longe da encontrada em outros estudos nacionais.

Este facto pode ser devido a 3 factores principais:

- Baixa taxa de notificação de casos diagnosticados
- Baixa taxa de diagnóstico (de crianças sintomáticas)
- Percentagem elevada de casos assintomáticos filhos de mães com infecção primária
- Elevada taxa de crianças sintomáticas nascidas de mães com infecção recorrente

Paralisia Cerebral em Portugal aos 5 anos de idade (2001 - 110 156 NV)

D. Virella e cols, 2009

Infeção do grupo TORCH (11/206 - 5,3%)

Toxoplasmose	1
CMV	10

Causas associadas à grande prematuridade

47/206 (22,8%)

Causas infecciosas pós-neonatais (13/206 - 6,3%)

Encefalite herpética	4
Encefalite vírica	3
Meningite	3
Encefalomielite	1
Encefalopatia pós malárica	1
Sépsis	1

Infecção congénita por CMV

- Sintomática (10%) – RCIU, microcefalia, lesão hepática, alterações hematológicas, alterações do SNC, coriorretinite, exantema. A longo prazo: surdez neurosensorial, atraso cognitivo e cegueira cortical
- Assintomática (90%) - Sequelas a longo prazo: surdez neurosensorial, eventualmente alterações visuais.

Surdez neurosensorial

- A lesão permanente mais frequente como sequela da infecção congénita por CMV
- 10 a 15% crianças com infecção sintomática virão a desenvolver surdez neurosensorial*
- A frequência é mais baixa na infecção assintomática mas o número absoluto é maior
- 30% dos casos de surdez de causa desconhecida são causadas por infecção congénita por CMV

*(incidência de surdez na população em geral 0,1 a 0,4%)

Congenital hearing loss in Portuguese children - How much is caused by CMV?

José Araújo-Martins, Isabel Correia, Luísa Monteiro, Pedro Brazão Santos, Paulo Paixão, Otília Campos, Laura Vilarinho, Sofia Almeida, Teresa Marques

48th Inner Ear Biology Workshop, September 2011

Population and Methods

- Children with bilateral permanent SNHL
- Unknown etiology; <9 year; Guthrie cards

Results

- CVM positive : 9,64%

Surdez neurosensorial como sequela de infecção congénita por CMV

- Evolutiva
- Pode surgir tardiamente (50%)
- Pode ser uni ou bilateral (50%)
- Pode ser profunda (23%)
- 50% dos casos de surdez por infecção a CMV ocorrem em crianças assintomáticas

Rastreo neonatal para infecção congénita por CMV

- Dada a importância da infecção congénita por CMV como causa de lesão susceptível de prevenção, é admissível que se considere a sua inclusão num rastreo neonatal de saúde pública

Scott D. Grosse , 2009

Rastreo neonatal para infecção congénita por CMV

- Permitiria identificar os RN em risco de virem a desenvolver surdez neurosensorial por infecção congénita por CMV
- Estas crianças seriam seguidas intensivamente sob o ponto de vista audiológico e precocemente orientadas - implante, terapia da fala
- Problema - cerca de 80% das crianças infectadas não desenvolvem sequelas permanentes

Jutte J.C.de Vries, 2011, Scott D Grosse, 2009

Rastreio baseado em programas já existentes

- Directo – Inclusão no rastreio metabólico neonatal universal.
- Indirecto (das sequelas) – rastreio auditivo universal neonatal

Rastreo baseado em programas já existentes

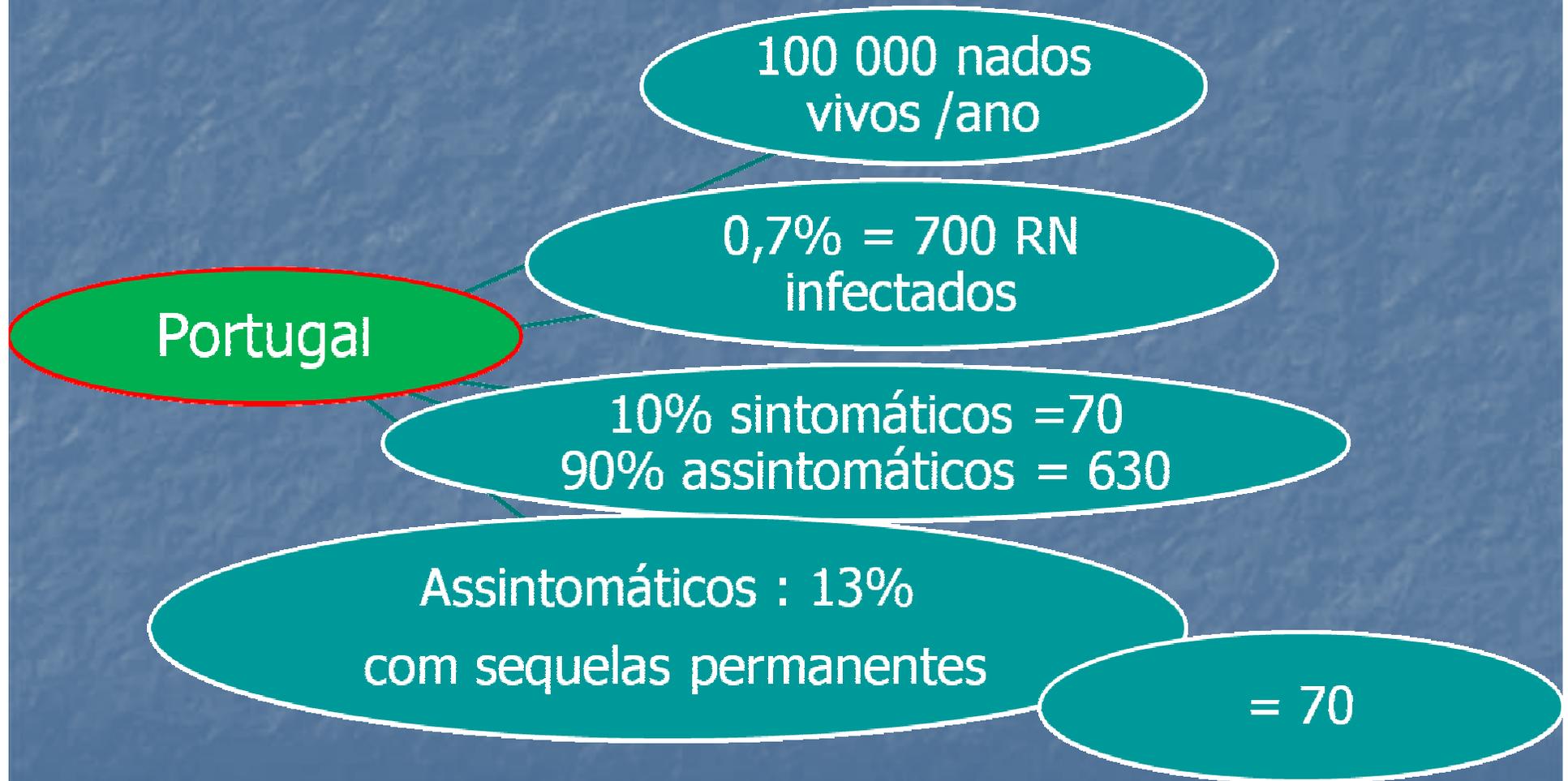
- Directo – Inclusão no rastreio metabólico neonatal universal. Extracção de DNA do sangue dos cartões de Guthrie – baixa sensibilidade
- Indirecto (das sequelas) – rastreio auditivo universal neonatal - 50% das crianças que vêm a ser surdas passam no rastreio auditivo universal neonatal; OEA não são o exame adequado para rastrear estas situações pelo que 2/3 das crianças não serão diagnosticadas

Características de uma doença rastreável

- Problema importante de saúde pública
- História da doença bem definida
- Possibilidade de diagnóstico precoce com teste de rastreio adequado
- Os benefícios suplantam os riscos e os custos de uma intervenção precoce
- Tratamento disponível

Jutte JC de Vries, 2011

1) Problema da saúde pública ?



1) Problema da saúde pública ?

5,4 milhões
nados vivos /ano

0,7% = 37.800 RN
infectados

Europa dos 27

12,7% sintomáticos = 4.801
87,3% assintomáticos = 32.999

Assintomáticos: 13,5%
com sequelas permanentes

n = 4.455

Jutte JC de Vries, 2011

2) História da doença bem conhecida ?

Consequências de surdez neurosensorial

- A idade média de diagnóstico clínico de alteração auditiva causada por infecção congênita por CMV é aproximadamente 2 anos.
- Défice auditivo nos primeiros 3 anos de vida pode ter consequências irreversíveis sobre a linguagem e o desenvolvimento cognitivo
- Os melhores resultados são obtidos quando a criança é orientada antes dos 6 meses de idade

Jutte J.C.de Vries, 2011

3) É possível um diagnóstico precoce com um teste de rastreio adequado e em tempo adequado

- O diagnóstico precoce é possível nas primeiras 3 semanas de vida
- Se mais tardio pode recorrer-se aos cartões de diagnóstico precoce de doenças metabólicas
- Amplificação do DNA viral por PCR está a substituir a cultura do vírus na urina considerada até agora o diagnóstico mais sensível e eficiente

3) É possível um diagnóstico precoce com um teste de rastreio adequado

- IgM no sangue do cordão – sensibilidade 70%
- Por PCR em sangue previamente colhido para outras finalidades - cartões de Guthrie - sensibilidade 99% e especificidade semelhante à microcultura de urina (Barbi, 2009). Segundo outros, sensibilidade (34% a 100%) e especificidade dependentes de variáveis laboratoriais
- Colheita em papel de filtro destinado especificamente a este fim mas colhido no mesmo acto

3) É possível um diagnóstico precoce com um teste de rastreio adequado

- PCR na urina – Carga viral mais elevada do que no sangue. Dificuldade relacionada com a colheita do produto
- PCR na saliva - Carga viral mais elevada do que no sangue. Colheita fácil, sensibilidade e especificidade elevadas – o método de eleição
- Para ambos seria necessário estabelecer infraestruturas para colheita e transporte

4) Qual o impacto económico do rastreio sistemático pós natal?

- Portugal (só rastreio por PCR no sangue) - 19 milhões de Euros/ano!!!!!!
- EUA, anos 90 – a infecção congénita por CMV custava ao sistema de saúde americano 1,86 biliões de dólares

Impacto económico

... E, no entanto, as sequelas da infecção congénita por CMV são 100 vezes mais prevalentes que as da homocystinuria, uma doença parcialmente não tratável que faz parte do rastreio metabólico universal dos países desenvolvidos

Terapêutica disponível

- A terapêutica para a infecção congénita por CMV é agressiva e tem efeitos secundários potencialmente muito graves – é supressor medular, teratogénico, cancerígeno e tem efeitos deletéreos sobre as gónadas.
- Só têm indicação para iniciar terapêutica as crianças com lesões graves do SNC ou infecção que ponha em risco a vida – esta situação seria sempre diagnosticada, não necessita rastreio

O objectivo do rastreio e a terapêutica disponível

- O objectivo do rastreio de infecção congénita por CMV é prevenir a incapacidade decorrente de uma eventual surdez que pode surgir (ou não) muito tempo depois da criança nascer.
- Logo, não está em causa o tratamento da infecção congénita assintomática mas a intervenção em caso de complicação/sequela - surdez

Ganhos com rastreio sistemático

Saber que aquele RN está infectado

- Vigiar acuidade auditiva durante os primeiros 7 anos de vida
- Eventualmente(?): desenvolvimento cognitivo; Eco TF; exame oftalmológico; provas de função hepática (?)
- Referir a criança como potencialmente contagiante?

Problemas decorrentes do rastreio sistemático

- Impossibilidade de intervir sob o ponto de vista terapêutico na altura do diagnóstico
- Referir a criança como potencialmente contagiante
Discriminação?
- Efeitos psico-sociais e impacto familiar resultante do conhecimento da infecção mesmo que ela não tenha qualquer manifestação nem resulte em sequela

Rastreo directo

- Um programa de rastreio universal pós natal baseado na pesquisa do vírus só será realidade depois de se encontrar um programa custo efectivo que inclua um método de rastreio efectivo e um modo simples de obter amostras.
- Se tal for conseguido o CMV será a primeira doença rastreada na qual muitos verdadeiros positivos não estão clinicamente afectados

Francine H Tvrdy, 2011, Scott D. Gosse, 2009

Rastreio indirecto

- Um rastreio pós natal baseado no estudo evolutivo audiológico de todos os RN sem prévio rastreio para CMV não é uma alternativa atractiva devido ao elevado número de RN envolvidos, com as inerentes dificuldades logísticas, psicológicas e financeiras

Jutte J.C.de Vries, 2011

Conclusão

- Existe um problema real e importante sob o ponto de vista clínico no que respeita ao diagnóstico da sequela mais frequente e grave de infecção congénita assintomática
- Contudo, nem o rastreio universal neonatal de infecção congénita nem o rastreio auditivo sistemático nos primeiros anos de vida está indicado

Screening for congenital CMV merits study and creative approach to collect data to inform future policy decisions

The potential benefits of screening for congenital CMV will be realized only with high-quality long-term follow-up

Gross SD, Cannon M. 2009



Na ausência de vacina, rastrear antes da gravidez e investir na Prevenção Primária

- Não dar beijos na boca e face de lactentes
- Não partilhar comida, bebidas, talheres ou pratos
- Lavar as mãos cuidadosamente após mudar fraldas, limpar urina, saliva, lágrimas e secreções nasais.
- A prevenção primária pode evitar até $\frac{3}{4}$ de seroconversão em mulheres seronegativas

Francine H Tvrdy, 2011, Christelle Vaaloup-Fellous, 2009

Indicação para rastreio durante a gravidez

- Mulheres com síndrome gripal
- Alterações fetais ecográficas sugestivas de infecção por CMV
- Pessoal de saúde e trabalhadoras em infantários, seronegativas
- Grávida seronegativa com filho em infantário

Estudo evolutivo

n=11*

No seguimento

Ao nascer	Sintomático	Assintomático
Sintomático (n=4)	2	2
Assintomático (n=7)	1**	6

*Idade - mediana 6 meses (6-36+)

** Hepatomegália aos 12 meses

Conclusão

- Na ausência de vacina contra o CMV o rastreamento universal das grávidas não tem indicação
- Nesta circunstância deve ser feito investimento na prevenção primária que pode evitar até 3/4 das seroconversões