CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Infecção neonatal por adenovírus. A propósito de dois casos

Neonatal adenoviral infection. On purpose of two cases

/ **Marta Grilo**[1] / **Gustavo Rocha**[2]
/ **Susana Nunes**[1] / **Maria Beatriz Guedes**[3]
/ **Hercília Guimarães**[4]

[1] Interna do Internato Complementar de Pediatria
[2] Assistente Hospitalar de Pediatria
[3] Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria
[4] Chefe de Serviço, Directora do Serviço de Neonatologia, Professora Auxiliar com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Serviço Neonatologia, Departamento de Pediatria
Unidade Autónoma de Gestão da Mulher e da Criança, Hospital de São João EPE, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:
Gustavo Rocha
Serviço de Neonatologia
Unidade Autónoma de Gestão da Mulher e da Criança
Hospital de São João EPE – Piso 2
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4202 - 451 Porto
Telefone: 22 551 21 00 ext: 1949
Fax: 22 551 22 73 / 22 502 57 66
e-mail: gusrocha@oninet.pt

/ Resumo

Os autores apresentam dois casos clínicos de infecção por adenovírus no recém-nascido de pré-termo, que ocorreram simultaneamente. Fazem uma breve revisão desta infecção no recém-nascido e salientam a necessidade do cumprimento rigoroso e prolongado das medidas de controlo de infecção necessárias numa unidade de cuidados intensivos neonatais.

Palavras-chave: Recém-nascido; pré-termo; adenovírus; medidas de controlo de infecção

/ *Summary*

Two simultaneous clinical cases of neonatal adenoviral infection in the preterm newborn are reported. The authors present a brief review of this infection in the neonate and highlight the need for strict and extended accomplishment of the infection control measures at neonatal intensive care units.

Key words: *newborn; preterm; adenovirus; infection control measures*

/ Introdução

A infecção por adenovírus é frequente nas idades pediátricas e resulta, habitualmente, em doença respiratória benigna [1,2]. No recém-nascido, a infecção por adenovírus é menos frequente, mas de maior gravidade, tendo sido fatal em muitos dos casos descritos na literatura [3-8]. No recém-nascido pré-termo a infecção torna-se ainda de maior severidade [9].

Nas unidades de cuidados intensivos neonatais, onde a maioria dos recém-nascidos internados são habitualmente de pré-termo, a infecção por adenovírus, pela sua severidade e risco de disseminação, torna-se altamente preocupante e pode associar-se a elevadas morbilidade e mortalidade [10].

Os autores apresentam dois casos clínicos de infecção por adenovírus no recém-nascido de pré-termo e fazem uma breve revisão, salientando os principais aspectos relacionados com esta infecção no recém-nascido internado em unidades de cuidados intensivos neonatais.

/ Descrição dos casos clínicos

Caso 1. Recém-nascido do sexo feminino, 27 semanas de idade gestacional, parto por cesariana, peso ao nascimento de 1010g, índice de Apgar 5/8. Iniciou síndrome de dificuldade respiratória com necessidade de suporte ventilatório nas primeiras 48 horas de vida. No 24.º dia de vida apresentou agravamento súbito do estado clínico com necessidade de suporte ventilatório e hemodinâmico. O rastreio séptico revelou anemia (10,9g/dL), leucopenia (2200 leucócitos/µL), trombocitopenia (53000 plaquetas/ µL) e proteína C reactiva (PCR) positiva (100mg/L). Iniciou tratamento com cefotaxime, vancomicina e amicacina. Pela co-existência de pais com infecção respiratória na Unidade, foi pedida a pesquisa de vírus nas secreções respiratórias e fezes. A pesquisa de antigénios de adenovírus, por imunocromatografia revelou-se positiva nas secreções respiratórias e fezes. Instituíram-se medidas de controlo de infecção. As hemoculturas revelaram-se negativas e suspendeu antibioticoterapia. A radiografia de tórax revelou ténue infiltrado difuso bilateral, que resolveu ao fim de cinco dias. A ecografia transfontanelar não revelou alterações. A criança foi extubada ao fim de seis dias, mantendo uma ligeira dificuldade respiratória durante alguns dias. Ocorreu melhoria clínica progressiva com alta aos 62 dias de vida, clinicamente bem.

Caso 2. Recém-nascido do sexo masculino, 28 semanas de idade gestacional, parto por cesariana, índice de Apgar 6/8, peso ao nascimento 975g. Após o nascimento desenvolveu doença de membranas hialinas com necessidade de ventilação mecânica até ao 13.º dia. Aos 18 dias de vida reiniciou dificuldade respiratória súbita, com agravamento clínico e quadro séptico com pneumonia, mostrando a radiografa de tórax um infiltrado difuso bilateral. O tratamento incluiu suporte ventilatório e hemodinâmico, correcção de desequilíbrios iónicos, meropenem, vancomicina e anfotericina B. Por ocorrer alguns dias após o caso clínico 1 (atrás descrito) foi feita a pesquisa de vírus nas secreções respiratórias e fezes, tendo sido isolado adenovírus apenas nas fezes. As hemoculturas foram negativas, pelo que suspendeu antibióticos. Observou-se recuperação clínica, tendo sido extubado ao fim de quatro dias. A ecografia transfontanelar não revelou alterações e a radiografia de tórax não mostrava alterações ao fim de sete dias após o início da doença. Instituíram-se medidas de controlo de infecção com isolamento de contacto e gotícula, pesquisa de adenovírus nas secreções e fezes a todos os RN internados, restrição na admissão de doentes, encerramento e desinfecção da unidade. O RN veio a falecer ao 30.º dia de vida no contexto de sépsis por *Klebsiella ornithinolytica*, não tendo sido autorizada a autópsia.

/ Discussão

A infecção por adenovírus ocorre com maior frequência em crianças de idades compreendidas entre os seis meses e os cinco anos, que habitualmente frequentam infantários, orfanatos ou outras instituições. A infecção associa-se mais frequentemente a doença respiratória e gastrenterite, embora manifestações cardíacas, neurológicas, cutâneas, oculares, urinárias e linfáticas ocorram frequentemente. A sintomatologia varia com o serótipo do vírus, idade da criança, nível socioeconómico e condições ambientais [9].

Actualmente são conhecidos 49 serótipos de adenovírus, imunologicamente distintos, que infectam o ser humano. Pertencem à família *Adenoviridae* e género *Mastadenovirus*. São vírus altamente estáveis, resistem a solventes lipídicos e mantêm actividade a um pH entre 2 e 10. À temperatura de uma sala são estáveis durante cerca de duas semanas e pelo menos 70 dias a uma temperatura de 4º C. A sua actividade é destruída pelo aquecimento a 56º C durante 30 minutos e pelo sulfato dodecil sódico a 0,25% [9].

As infecções congénitas e neonatais por adenovírus manifestam-se frequentemente por doença disseminada com envolvimento de múltiplos órgãos. As manifestações *major* incluem hepatite, hepato-esplenomegalia, pneumonia e trombocitopenia. Frequentemente a doença surge como um quadro de sépsis neonatal, como observado nos nossos recém-nascidos. A infecção gastrintestinal concomitante com a pulmonar provavelmente resulta da deglutição do vírus, pelo que é frequente o isolamento de serótipos predominantemente respiratórios nas fezes. O vírus pode persistir por um longo período no tracto digestivo inferior [9,10]. A conjuntivite por adenovírus pode ocorrer isoladamente ou associada a doença sistémica [11]. Um caso associado a derrame pleural congénito foi descrito em associação a adenovírus tipo 3 [12]. Towbin e colaboradores descreveram um caso de hidrópsia fetal não imune secundária a miocardite por adenovírus [13]. Num estudo efectuado por Couroucli e colaboradores foi verificada a associação entre infecção por adenovírus e displasia broncopulmonar [14].

As potenciais fontes de infecção para o recém-nascido incluem a transmissão horizontal (contacto e emissão de partículas pela mãe, outro familiar ou elemento hospitalar) e a vertical. A transmissão vertical é sugerida pela presença de sintomas na mãe antes ou imediatamente após o parto e pela evidência de sintomas no recém-nascido nos três primeiros dias de vida [9,10]. É possível a aquisição do vírus a partir do tracto genital materno. Estão descritos vários casos de infecção do tracto genital por adenovírus [11]. A conjuntivite por adenovírus pode surgir após exame oftalmológico por oftalmologista infectado [15]. Nos nossos casos não foi possível identificar a fonte de contágio, uma vez que não foi feita pesquisa de vírus nos pais e profissionais de saúde com sintomatologia respiratória que frequentavam a Unidade, aquando do surto epidemiológico. A estes foi instituído o uso de máscara e luvas.

Os factores que controlam a gravidade da infecção por adenovírus no recém-nascido permanecem desconhecidos, embora marcadas anomalias nos linfócitos do sangue periférico e no perfil de citocinas tenham sido documentados em infecções fatais após o período neonatal [16]. A variação na severidade pode ser dependente do

serótipo, uma vez que as infecções fatais têm sido mais frequentemente associadas a serótipos do sub-grupo B, possivelmente pela sua predilecção pelo tracto respiratório. É possível que infecções com serótipos do sub-grupo D resultem apenas em conjuntivite [11]. Não foi possivel identificar os serótipos nos casos descritos uma vez que a pesquisa do vírus foi realizada por imunofluorescência.

O diagnóstico de infecção por adenovírus pode ser efectuado por isolamento em meios de cultura apropriados ou por métodos de detecção de antigénios. Os métodos de identificação directa do adenovírus por radioimunoensaio, imunofluorescência e ELISA estão actualmente disponíveis na maioria dos centros. O método de PCR (*polymerase chain reaction*) para identificação do DNA também usado na detecção rápida da infecção por adenovírus, é particularmente útil em tecidos de biopsia e autópsia. A infecção aguda pode, também, ser diagnosticada por serologia, evidenciada pela elevação de IgM específica [9].

O tratamento da infecção por adenovírus no recém-nascido inclui medidas de suporte como hidratação adequada e controlo da febre. Nos casos mais graves, com insuficiência respiratória, torna-se necessário o recurso a ventilação mecânica. Pode ser necessário o uso de agentes inotrópicos e vasopressores na manutenção da estabilidade hemodinâmica, bem como a correcção de desequilíbrios glicémicos e electrolíticos. A administração endovenosa de imunoglobulina humana, ribavirina e de cidofovir já foram usadas com êxito na criança imunocomprometida, mas não há experiência no recém-nascido. As complicações bacterianas secundárias necessitam de tratamento específico e tendem a agravar o quadro clínico e o prognóstico, na maioria dos casos. Na conjuntivite por adenovírus existe o risco de infecção bacteriana secundária pelo que, na presença de exsudado, devem ser feitas culturas e tratamento tópico com antimicrobiano.

Embora raros, surtos de infecção por adenovírus em unidades de cuidados intensivos neonatais já têm sido descritos na literatura [10,15,17-20]. O ambiente das unidades de cuidados intensivos permite a fácil disseminação de agentes patogénicos como os vírus e têm sido observados casos secundários tanto em doentes como nos pais e prestadores dos cuidados de saúde [20]. A utilização inadequada ou a interrupção precoce das medidas de controlo permitem o reaparecimento de novos surtos dentro da mesma unidade, que se podem prolongar por um período de vários meses, afectando gravemente outras crianças bem como médicos e enfermeiros [10].

As medidas de controlo da infecção incluem o uso de bata, luvas e máscara por parte de qualquer pessoa que contacte com o doente infectado por adenovírus. Se possível, estes doentes devem ficar em quarto de isolamento ou afastados dos outros doentes da unidade. Devem ser restringidas as admissões e os novos doentes devem ficar, se possível, em zona separada. O exame oftalmológico requer o uso de bata, luvas e material adequadamente desinfectado. Os profissionais de saúde que apresentem doença respiratória e/ ou conjuntivite devem ser rastreados. Os profissionais de saúde infectados não devem trabalhar na unidade enquanto sintomáticos. Os outros recém-nascidos da unidade, quando sintomáticos ou perante agravamento



clínico devem ser rastreados e devem ser instituídas medidas de isolamento até se confirmar que não estão infectados[10].

Como numa unidade de cuidados intensivos neonatais é frequente haver recém-nascidos com agravamento do seu estado clínico por múltiplas razões, e porque é possível a existência de recém-nascidos assintomáticos, todos devem ser rastreados através da pesquisa de antigénios víricos nas secreções respiratórias e fezes [10].

O adenovírus pode permanecer nas superfícies da unidade durante semanas e ser intermitentemente eliminado nas fezes durante meses. Os recém-nascidos cujos rastreios permanecem positivos, sintomáticos ou não, devem manter medidas de isolamento até à alta hospitalar. É também possível que profissionais de saúde assintomáticos contribuam para a persistência do vírus na unidade[10].

Em conclusão, e com base nesta experiência, podemos afirmar que a infecção por adenovírus numa unidade de cuidados intensivos neonatais é altamente preocupante pelo risco de disseminação e pela gravidade clínica, podendo ser fatal. Envolve também o recurso a várias medidas de controlo de infecção que têm de ser mantidas por várias semanas de modo a assegurar a eliminação do vírus da unidade. Todos os recém-nascidos infectados, sintomáticos ou não, devem manter medidas de isolamento até à alta hospitalar.

/ Referências

1 - Brandt CD, Kim HW, Vargosko AJ. "Infections in 18,000 infants and children in a controlled study of respiratory tract disease. I. Adenovirus pathogenicity in relation to serologic type and illness syndrome". *Am J Epidemiol* 1969; 90: 484 - 500.

2 - Herbert FA, Wilkinson D, Burchak E, Morgante O. "Adenovirus type 3 pneumonia causing lung damage in childhood". *Can Med Assoc* 1977; 116: 274 - 6.

3 - Abbondanzo SL, English CK, Kagan E, McPherson RA. "Fatal adenovirus pneumonia in a newborn identified by electron microscopy and in situ hybridization". *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 1349 - 53.

4 - Abzug MJ, Levin MJ. "Neonatal adenovirus infection: four patients and review of the literature". *Pediatrics* 1991; 87: 890 - 6.

5 - Bhat AM, Meny RG, Aranas EA, Yehia F. "Fatal adenoviral (type 7) respiratory disease in neonates". *Clin Pediatr* 1984; 23: 409 - 11.

6 - Kim JS, Han HS, Park SH, Chun KY, Lee HJ, Chi JG. "Neonatal adenoviral pneumonia - report of three autopsy cases". *J Korean Med Sci* 1997; 12: 146 - 50.

7 - Meyer K, Girgis N, McGravey V. "Adenovirus associated with congenital pleural effusion". *Clin Lab Obs* 1985; 107: 433 - 5.

8 - Wensley DF, Baldwin VJ. "Respiratory distress in the second week of life". *J Pediatr* 1985; 2: 326 - 31.

9 - Cherry JD. Adenoviruses In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editors. *Textbook of Pediatric Infectious Disease. Philadelphia: Saunders*; 2004. p 1843 - 63.

10 - Faden H, Wynn RJ, Campagna L, Ryan RM. "Outbreak of adenovirus type 30 in a neonatal intensive care unit". *J Pediatr* 2005; 146: 523 - 7.

11 - Elnifro EM, Cooper RJ, Dady I, Hany S, Mughal ZM, Klapper PE. "Three nonfatal cases of neonatal adenovirus infection". *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5814 - 5.

12 - Meyer K, Girgis N, McGravey V. "Adenovirus associated with congenital pleural effusion". *J Pediatr* 1985; 107: 433 - 5.

13 - Towbin JA, Griffin LD, Martin AB. "Intrauterine adenoviral myocarditis presenting as nonimmune hydrops fetalis: Diagnosis by polymerase chain reaction". *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 144 - 50.

14 - Couroucli XI, Welty SE, Ramsay PL. "Detection of micro-organisms in the tracheal aspirates of preterm infants by polymerase chain reaction: Association of adenovirus infection with bronchopulmonary dysplasia". *Pediatr Res* 2000; 47: 225 - 32.

15 - Chaberny IE, Schnitzel P, Geiss HK, Wendt C. "An outbreak of epidemic keratoconjunctivitis in a pediatric unit due to adenovirus type 8". *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 514 - 9.

16 - Mistchenco AS, Koch ER, Kajon AE, Tibaldi F, Maffey AF, Diez RA. "Lymphocyte subsets and cytokines in adenoviral infection in children". *Acta Paediatr* 1998; 87: 933 - 9.

17 - Finn A, Anday E, Talbot GH. "An epidemic of adenovirus 7a infection in a neonatal nursery: course, morbidity, and management". *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988; 9: 398 - 404.

18 - Pietra PA, Kasel JA, Norton HJ. "Description of an adenovirus type 8 outbreak in hospitalized neonates born prematurely". *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 460 - 5.

19 - Birenbaum E, Linder N, Varsano N. "Adenovirus type 8 conjunctivitis outbreak in a neonatal intensive care unit". *Arch Dis Child* 1993; 68: 610 - 1.

20 - Gelber SE, Ratner AJ. "Hospital-acquired viral pathogens in the neonatal intensive care unit". *Semin Perinatol* 2002; 26: 346 - 56.