



ARTIGO ORIGINAL

Infecção perinatal por citomegalovírus: muito freqüente mas pouco diagnosticada

Perinatal cytomegalovirus infection: commonly occurring but rarely diagnosed

Aparecida Y. Yamamoto¹, Luiz T. M. Figueiredo², Marisa M. Mussi-Pinhata³

Resumo

Objetivo: Avaliar a freqüência da infecção perinatal por citomegalovírus (CMV) em lactentes e descrever a sua apresentação clínica.

Casuística e métodos: Foram estudados, prospectivamente, 34 recém-nascidos até o quarto mês de vida. Colheram-se amostras de urina ao nascimento, com 15 dias e mensalmente, bem como amostras de sangue ao nascimento e no terceiro mês de vida. O diagnóstico laboratorial de citomegalovirose foi realizado pela detecção dos CMV na urina por isolamento viral em cultura de células e por detecção do DNA viral através da reação de amplificação gênica catalisada pela polimerase (PCR). Em todas as crianças foi excluído o diagnóstico de citomegalovirose congênita.

Resultados: A incidência da infecção perinatal foi de 38,2% (13/34) e apenas três dessas crianças apresentaram manifestações clínicas. Observou-se um caso com quadro respiratório e diarreia, e outros dois pacientes apresentaram esplenomegalia.

Conclusões: Observou-se uma elevada taxa de incidência de infecção perinatal por CMV. Das crianças infectadas, 23% apresentaram sintomas. Esses resultados estimulam a que se faça a pesquisa dos CMV como parte da investigação etiológica de pneumonites e esplenomegalia em lactentes jovens.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(2): 126-130: citomegalovírus, CMV, infecção perinatal.

Abstract

Objective: To determine the incidence rate of perinatal cytomegalovirus (CMV) infection and to describe the clinical presentation of this infection in non-transfused term infants attended at a general hospital, in Ribeirão Preto, SP, Brazil.

Population and Methods: Thirty four infants free of CMV infection at birth were followed up during the first 4 months of life. Diagnosis of perinatal CMV infection was established by isolating the virus in tissue culture or by polymerase chain reaction DNA amplification (PCR) in urine samples.

Results: A 38.2% (13/34) incidence rate of perinatal CMV infection was detected, and only 3 of the infected infants were symptomatic (respiratory tract symptoms in one infant and splenomegaly in two).

Conclusions: The results indicate a high incidence rate of perinatal CMV infection in the studied infants. Clinical symptoms were present in 23% of these patients, stimulating the investigation of this agent as a cause of pneumonitis and splenomegaly.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(2):126-130: cytomegalovirus, CMV, perinatal infection.

1. Médica Assistente do Departamento de Puericultura e Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- USP. Doutora em Pediatria pela FMRP-USP.

2. Médico Virologista responsável pela Unidade de Pesquisa em Virologia da FMRP-USP. Doutor em Clínica Médica e Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP.

3. Professora Doutora do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Departamento de Pediatria e Puericultura da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- Universidade de São Paulo.

Unidade Multidisciplinar de Pesquisa em Virologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-Universidade de São Paulo.

Trabalho financiado pelo CNPq e pela FAPESP.

Introdução

A infecção perinatal por citomegalovírus (CMV) resulta da exposição da criança à secreção cervical durante o trabalho de parto ou ao leite materno nas primeiras semanas de vida, podendo resultar, ainda, da transmissão iatrogênica, especialmente em recém-nascidos prematuros que requerem múltiplas transfusões sanguíneas¹⁻³. A grande maioria dessas infecções são assintomáticas, porém existem relatos de casos com doença perinatal por CMV^{4,5}.

O período de incubação da citomegalovirose perinatal varia de 30 a 120 dias, sendo de 4 a 12 semanas na infecção

adquirida durante o trabalho de parto e de 4 a 16 semanas na infecção atribuída à contaminação pelo leite materno^{6,7}. A excreção viral na infecção perinatal costuma ser prolongada como na citomegalovirose congênita¹. Do ponto de vista epidemiológico, é importante o conhecimento da frequência da infecção perinatal, porque as crianças infectadas constituem fonte importante de disseminação viral para outras crianças e para as mulheres soronegativas.

O conhecimento dos aspectos clínicos e epidemiológicos da citomegalovirose perinatal propicia subsídios ao pediatra para o diagnóstico desta infecção. Foram objetivos deste estudo avaliar a incidência da citomegalovirose perinatal em um grupo de recém-nascidos a termo e não submetidos à transfusão sanguínea, bem como, descrever aspectos clínicos observados em lactentes com esta infecção.

Casuística e Métodos

Participaram deste estudo 63 crianças nascidas entre março e outubro de 1994, cujas mães concordaram em fazer acompanhamento de seus filhos no Ambulatório de Puericultura do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP. Além disso, este estudo foi previamente aprovado pela Comissão de Ética do Hospital.

Em todos os casos excluiu-se o diagnóstico de citomegalovirose congênita. A infecção perinatal por CMV foi definida em crianças que não apresentaram virúria antes da terceira semana de vida e passaram a apresentá-la após a quarta semana^{3,8}. O seguimento dos participantes foi realizado com 15 dias de vida e mensalmente até o quarto mês. Amostras de urina foram colhidas em todos os retornos e amostras séricas no segundo ou terceiro mês pós-nascimento. Também colheram-se amostras de sangue das mães no momento do parto, para verificação do estado sorológico materno quanto à infecção por CMV.

Métodos laboratoriais

Buscou-se detectar a presença de CMV nas amostras de urina, por isolamento, através da inoculação em cultura

de fibroblastos humanos, com identificação viral por imunofluorescência, usando-se anticorpo monoclonal⁹. Também detectou-se virúria, utilizando a reação de amplificação gênica em cadeia, catalisada pela polimerase (PCR) com *primers* MIE, gB e gH, que amplificam regiões do genoma do CMV, respectivamente, codificadora do principal antígeno precoce imediato e das glicoproteínas B e H presentes no envelope viral¹⁰⁻¹². Ainda, fez-se teste de imunofluorescência indireta, visando à detecção de IgM e IgG anti-CMV nas amostras de sangue¹³.

Análise estatística

Na comparação entre as características observadas em crianças infectadas e não infectadas empregou-se o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando uma das frequências esperadas era menor do que 5.

Resultados

Completo-se o estudo em 34 das 64 crianças inicialmente selecionadas. Ocorreu perda do acompanhamento proposto nas demais.

Treze das 34 crianças participantes apresentaram virúria após a quarta semana de vida; portanto, a incidência da infecção perinatal por CMV neste grupo de crianças foi de 38,2%, com intervalo de confiança de 95% igual a 21,8 a 54,5%. A confirmação diagnóstica em 11 pacientes foi feita por isolamento viral e PCR. Em dois casos foi feito apenas por isolamento viral. Também observou-se que cinco crianças apresentavam IgM anti-CMV.

A idade gestacional, frequência do aleitamento materno e tipo de parto foram semelhantes em crianças com citomegalovirose perinatal e em crianças não infectadas. Estes dados são mostrados na Tabela 1.

Dentre as 34 mães participantes, apenas uma era soronegativa para CMV (soroprevalência de 97%). Todas as mães das crianças infectadas eram soropositivas, tinham idade média de 24 anos, sendo 6 primigestas e 7 multíparas.

Tabela 1 - Comparação da idade gestacional, frequência do aleitamento materno e tipo de parto entre as crianças infectadas e não infectadas no período perinatal por CMV

		Infectadas n=13	Não infectadas n=21	Valor de p
Tipo de Aleitamento	Materno	13	18	0,27
	Artificial	0	3	
Tipo de Parto	Normal	9 (69%)	12 (57%)	0,71
	Cesárea	4 (31%)	9 (43%)	
Idade Gestacional	≥ 37 sem	13	18	0,27
	< 37 sem	0	3	

Quanto à evolução clínico-laboratorial das 13 crianças com citomegalovirose perinatal, cinco casos tiveram virúria no segundo mês de vida e oito apresentaram-na entre o terceiro e quarto mês, ou seja, todas excretavam o vírus entre 30 e 120 dias de vida. Dez crianças mantiveram-se assintomáticas durante o período de seguimento. Apenas três casos (23%) apresentaram sintomas sugestivos de citomegalovirose, os quais surgiram com o início da virúria. A primeira criança, com 2 meses de idade, apre-

sentou quadro respiratório caracterizado por tosse, taquipnéia e broncoespasmo com evolução prolongada, cursando sem febre ou alteração radiológica. Concomitante ao quadro, apresentava diarreia com presença de sangue nas fezes. A segunda criança apresentou esplenomegalia aos 3 meses de idade, com regressão aos 6 meses. A terceira criança apresentou, também, esplenomegalia aos 5 meses, tendo perdido o seguimento médico posteriormente. Estes dados são apresentadas na Tabela 2. Nenhuma das 21

Tabela 2 - Dados clínicos e laboratoriais das 13 crianças com infecção perinatal por CMV

Paciente	Diagnóstico Laboratorial	Nasc.	Idade					Quadro Clínico	
			15 d	1m	2 m	3m	4 m		5 m
1	Virúria IgM IgG	Neg Neg 1000	Neg		Pos ¹	Pos ¹ Pos 256	Pos ¹	Pos ¹ Neg 256	Assintomat.
2	Virúria IgM IgG	Neg Neg 16	Neg	Neg		Pos ¹ Pos 256	Pos ¹		Assintomat.
3	Virúria IgM IgG	Neg Neg 256	Neg	Neg	Neg	Pos ¹ Neg 64	Pos ¹ Pos 1000	Pos ¹	Respirator.
4	Virúria IgM IgG	Neg Neg 256	Neg				Pos ¹ Pos 256	Pos ¹	Assintomat.
5	Virúria IgM IgG	Neg Neg 64	Neg	Neg		Pos ¹ Neg 64	Pos ¹	Pos ³	Esplenom.
6	Virúria IgM IgG	Neg Neg 64	Neg	Neg	Neg	Pos ²	Pos ¹ Neg 256		Esplenom.
7	Virúria IgM IgG	Neg Neg 256	Neg	Neg	Neg	Pos ¹	Pos ¹	Pos ¹	Assintomat.
8	Virúria IgM IgG	Neg Neg 64	Neg	Neg	Neg	Pos ¹ Neg 64			Assintomat.
9	Virúria IgM IgG	Neg Neg 256		Neg	Pos ¹	Pos ¹ Pos 1000			Assintomat.
10	Virúria IgM IgG	Neg Neg 256			Pos ²				Assintomat.
11	Virúria IgM IgG	Neg Neg 256	Neg	Neg	Neg	Pos ¹ Neg 256			Assintomat.
12	Virúria IgM IgG	Neg Neg 256		Neg	Pos ¹	Pos ³ Neg 1000			Assintomat.
13	Virúria IgM IgG	Neg Neg 256	Neg	Neg	Pos ¹	Pos ³ Neg 256			Assintomat.

Assintomat.= assintomática; Respirator.= quadro respiratório; Esplenom.= esplenomegalia

1 = PCR e isolamento viral positivo; 2 = PCR negativo e isolamento viral positivo; 3 = Isolamento viral positivo e PCR não realizado

crianças não infectadas apresentou sinais ou sintomas sugestivos de infecção por CMV no período de acompanhamento.

Discussão

A incidência da infecção perinatal por CMV é variável, sendo de 8 a 38%, dependendo do nível socioeconômico da população, da prática de aleitamento materno e da prevalência de soropositividade para CMV^{5,8,14,15}. No Brasil, estudo feito no município de São Paulo por Machado et al. (1991)⁸, através de diagnóstico por isolamento viral, em uma população cuja soropositividade materna era de 92,7%, mostrou risco de 30,9% para aquisição da infecção perinatal por CMV. Em nosso estudo, 38,2% das crianças (13/34) infectaram-se durante os 4 meses pós-nascimento (com 30 a 120 dias de vida) e a soropositividade materna foi de 97%. Essa taxa de incidência é comparável à observada em populações onde a soropositividade materna para CMV é elevada.

A mãe soropositiva é reconhecidamente a maior fonte de infecção perinatal por CMV através do leite materno, das secreções do canal cervical, urina e saliva⁶. A transmissão iatrogênica pelas transfusões sanguíneas, particularmente em recém-nascidos prematuros, que requerem múltiplas transfusões, é outra fonte de citomegalovirose perinatal¹⁶. Em nosso estudo, nenhuma das 13 crianças infectadas foi submetida a transfusões sanguíneas no período neonatal. Com relação ao tipo de aleitamento, dentre as 34 participantes, somente 3, não infectadas, receberam leite artificial. Todas as crianças infectadas foram amamentadas por período mínimo de um mês. O leite contaminado poderia ser a fonte de infecção neste grupo de crianças, porque sabe-se que a citomegalovirose perinatal pode ocorrer em 40 a 60% das crianças amamentadas durante mais de um mês por mães soropositivas^{1-3,17}. Cerca de 25 a 35% destas mães podem excretar o vírus pelo leite materno^{7,17}. Em estudo realizado no município de São Paulo, por Villas-Boas (1987)¹⁸, isolou-se CMV em 17 de 57 amostras de leite materno (29,8%) colhidas 30 a 40 dias após o parto.

A excreção dos CMV através do cervix uterino em mães soropositivas parece aumentar com o decorrer da gestação, ocorrendo em 0 a 2% das gestantes no primeiro trimestre, 6 a 10% no segundo trimestre e 11 a 28% no terceiro trimestre¹⁹. Relaciona-se o aumento da excreção viral à depressão da imunidade celular que ocorre principalmente no segundo e no terceiro trimestre da gestação, resultando na reativação viral e no aumento de sua excreção¹⁹. A infecção perinatal pode ocorrer em 25 a 30% das crianças expostas ao vírus presente na secreção cervical, durante a passagem pelo canal de parto¹⁻³. Assim, o parto normal aumentaria a probabilidade de infecção por CMV, pelo contato da criança com a secreção cervical. Em nosso estudo, o tipo de parto não diferiu significativamente entre as crianças infectadas e as não infectadas. Entretanto, é possível que, estudando uma casuística maior, a associa-

ção da infecção por CMV e parto normal fosse evidenciada.

Kumar et al. (1984)¹⁷ observaram, em estudo nos Estados Unidos, que a infecção perinatal raramente era sintomática, porém observaram pacientes com pneumonite, atipia linfocitária, hepatoesplenomegalia, exantema, anemia e linfadenopatia. Entretanto, Machado et al. (1991)⁵, estudando população infantil de hospital público na cidade de São Paulo, não observaram manifestações clínicas relacionadas ao CMV em nenhuma das 9 crianças com infecção perinatal diagnosticada. Em nosso seguimento, das 13 crianças com infecção perinatal, observamos que 3 apresentaram sintomas atribuíveis à citomegalovirose, como quadro respiratório acompanhado de linfocitose, baixo ganho ponderal e diarreia em um caso e esplenomegalia isolada em dois casos. Os CMV podem ser patógenos causais únicos de pneumonite ou, mais comumente, coexistirem com outros agentes. Em estudo prospectivo de 104 lactentes com pneumonite por CMV, em 63% diagnosticou-se a coexistência de outros patógenos respiratórios tais como *Chlamydia trachomatis* (25%), *Ureaplasma urealyticum* (21%) e *Pneumocystis carinii* (18%)¹⁸. Os autores observaram que os pacientes com pneumonite por múltiplos agentes apresentavam quadros graves, necessitando oxigenoterapia e ventilação assistida.

Chamou atenção, no desenvolvimento deste estudo clínico, a perda de 46% dos participantes inicialmente selecionados para seguimento longitudinal. Explica-se esse fato pelo acesso mais fácil dessas crianças a ambulatórios de puericultura próximos ao local de domicílio, o que, provavelmente, desestimulou o comparecimento ao Hospital das Clínicas. Tal perda resultou numa casuística pequena, o que pode ter influenciado a ausência de associação entre infecção perinatal por CMV e fatores epidemiológicos relacionados ao tipo de parto, ao aleitamento materno e à idade gestacional.

Observou-se uma alta frequência da citomegalovirose perinatal em nosso meio, sugerindo que parcela considerável da população adquire essa infecção precocemente, durante o primeiro ano de vida. Apesar da maioria dos lactentes infectados não terem apresentado qualquer sintomatologia durante o seguimento, a frequência de 23% de citomegalovirose perinatal sintomática neste estudo estimula a que o diagnóstico seja suspeitado e investigado em lactentes jovens que desenvolvem quadros respiratórios como pneumonites bem como naqueles com esplenomegalia.

Referências bibliográficas

1. Alford CA, Stagno S, Pass RF, Britt WJ. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. Rev Infect Dis 1990; 12: 745-52.
2. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Alford CA. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. Semin Perinatol 1983; 7: 31-42.

3. Stagno S. Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO, eds. Infectious diseases of the fetus newborn infant. WB Saunders Company; 1995. p.312-45.
4. Stagno S, Brasfield DM, Brown MB, Cassell GH, Pifer LL, Whitley RJ, et al. Infant pneumonitis associated with *cytomegalovirus*, *Chlamydia*, *Pneumocystis*, and *Ureaplasma*: a prospective study. Pediatrics 1981; 68: 322-28.
5. Kumar ML, Nankervis GA, Cooper AR, Gold E. Postnatally acquired cytomegalovirus infections in infants of CMV-excreting mothers. J Pediatr 1984; 104: 669-73.
6. Reynolds DW, Stagno S, Hosty TS, Tiller M, Alford CA. Maternal cytomegalovirus excretion and perinatal infection. N Engl J Med 1973; 289: 1-5.
7. Stagno S, Reynolds DW, Pass RF, Alford CA. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. N Engl J Med 1980; 302: 1073-76.
8. Machado CM, Fink MCDS, Vilas Boas LS, Sumita LM, Weinberg A, Shiguematsu K, et al. Infecção perinatal pelo citomegalovirus em Hospital Público do Município de São Paulo: estudo prospectivo. Rev Inst Med Trop São Paulo 1991; 33:159-66.
9. Paya CV, Wold AD, Ilstrup DM, Smith TF. Evaluation of number of shell vial cell cultures per clinical specimen for rapid diagnosis of cytomegalovirus infection. J Clin Microbiol 1988; 26:198-200.
10. Demmler GJ, Buffone GJ, Schimbor CM, May RA. Detection of cytomegalovirus in urine from newborns by using Polymerase Chain Reaction DNA Amplification. J Infect Dis 1988; 158:1177-84.
11. Chou S. Molecular epidemiology of envelope glycoprotein H of human cytomegalovirus. J Infect Dis 1992; 166: 604-07.
12. Chou S, Dennison KM. Analysis of interstrain variation in cytomegalovirus glycoprotein B sequences encoding neutralization-related epitopes. J Infect Dis 1991; 163: 1229-34.
13. Reynolds DW, Stagno S, Alford CA. Laboratory diagnosis of cytomegalovirus infections. In: Lennette EH, Schmidt NJ eds. Diagnosis procedures for viral, Rickettsial and Chlamydial infections. American Public Health Association 1979; p.399-439.
14. Granstrom ML, Leinikki P, Santavuori P, Pettay O. Perinatal infection in man. Arch Dis Child 1977; 52: 354-59.
15. Peckham CS, Johnson C, A Ades, Pearl K, Chin KS. Early acquisition of cytomegalovirus infection. Arch Dis Child 1987; 62: 780-85.
16. Yeager AS, Grumet FC, Hafleigh EB, Arvin AM, Bradley JS, Prober CG. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. J Pediatr 1981; 98: 281-87.
17. Hayes K, Danks DM, Gibas H, Jack I. Cytomegalovirus in human milk. N Engl J Med 1971; 27: 177-78.
18. Vilas-Boas LS. Isolamento de citomegalovirus em 83 amostras de leite materno. In: Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Curitiba, 1987. Programa e Resumos. Curitiba, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, 1987, p. 115.
19. Stagno S. Cervical cytomegalovirus excretion in pregnant and nonpregnant women: suppression in early gestation. J Infect Dis 1975; 131:522-27.