

Infeção por Citomegalovírus na Gravidez: Em que Ponto Estamos?

Cytomegalovirus Infection During Pregnancy: Where Are We Now?

Marta Fontes Ferreira¹, Hugo Cunha Pereira^{1*}, Olga Couto Cardoso¹, Clara Oliveira¹, Mariana Costa Pereira¹, Juliana Couto¹

*Autor Correspondente/Corresponding Author:

Hugo Cunha Pereira [hugo.pereira@arsnorte.min-saude.pt]
Rua Quinta de Cabanas, 100, 3.ºE, 4700-048 Braga, Portugal
ORCID-ID: 0000-0003-1709-7489

RESUMO

A infeção por citomegalovírus é a infeção congénita mais frequente no mundo, com uma prevalência de 1,1% em Portugal Continental. A infeção fetal pode cursar com alterações importantes, sendo a principal causa de perda auditiva neurosensorial não hereditária na infância e podendo cursar com alterações congénitas de múltiplos sistemas de órgãos. A proposta de um rastreio universal pré-concepcional é debatida há vários anos, não existindo ainda consenso sobre o tema. Dados recentes sugerem que o valaciclovir pode ser um tratamento eficaz e seguro, o que poderá trazer mais um argumento a favor da realização do rastreio universal do citomegalovírus. Este artigo de revisão procura sistematizar a mais recente informação sobre a infeção materna e fetal por citomegalovírus, o seu diagnóstico e possíveis tratamentos, bem como refletir acerca da pertinência da realização de um rastreio pré-concepcional e ao longo da gravidez.

PALAVRAS-CHAVE: Citomegalovírus; Complicações Infecciosas na Gravidez; Gravidez; Infeções por Citomegalovírus; Transmissão Vertical de Doenças Infecciosas

ABSTRACT

Cytomegalovirus infection is the most frequent congenital infection worldwide, with a prevalence of 1.1% in Mainland Portugal. Fetal infection may present with important manifestations, being the main cause of non-hereditary sensorineural hearing loss in childhood and may also lead to congenital defects of multiple organ systems. The proposal for universal preconception screening has been debated for several years, but there is still no consensus on the subject. Recent data suggest that valacyclovir may be an effective and safe treatment, which may provide a further argument in favor of universal cytomegalovirus screening. This review article seeks to systematize the most recent information on maternal and fetal cytomegalovirus infection, its diagnosis, and possible treatments, as well as to reflect on the relevance of screening before and throughout pregnancy.

KEYWORDS: Cytomegalovirus; Cytomegalovirus Infections; Infectious Disease Transmission, Vertical; Pregnancy; Pregnancy Complications, Infectious

1. USF Ribeirão, ACeS Ave-Famalicão, Famalicão, Portugal.

Recebido/Received: 08/04/2022 - Aceite/Accepted: 22/11/2022 - Publicado online/Published online: 29/11/2022 - Publicado/Published: 31/12/2022
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Gazeta Médica 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Gazeta Médica 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

INTRODUÇÃO

O citomegalovírus (CMV) é um vírus da família *Herpesviridae*, também conhecido por *herpesvirus 5*, endêmico, não sazonal, com capacidade de reativação e reinfeção por vírus com genoma distinto. A maioria dos infetados não apresenta sintomas, podendo por vezes ocorrer um quadro pseudogripal com fadiga, febre, adenomegalias e mialgias, ou, mais raramente, hepatite; no entanto, em pessoas imunodeprimidas, os sintomas podem ser mais graves e afetar diferentes sistemas.^{1,2}

A infeção por CMV é a infeção congénita mais frequente no mundo, afetando 0,5%-2% de todos os nados-vivos, com uma prevalência de 1,1% em Portugal Continental.³ Trata-se da principal causa de perda auditiva neurosensorial não hereditária na infância e de lesão neurológica. Fetos, recém-nascidos e crianças infetadas podem ter problemas cerebrais, hepáticos, esplênicos, pulmonares e de desenvolvimento. A morbidade neurosensorial grave parece ser restrita ao primeiro trimestre, nomeadamente às infeções primárias que ocorram nesta fase. O teste serológico não parece, para já, ter utilidade em grávidas previamente imunes, mas é crítica a sua realização antes das 14 semanas para identificar infeção primária nos três meses periconceção. As mulheres seronegativas na sua primeira gravidez com uma nova gestação nos dois anos seguintes parecem apresentar maior risco de terem um filho com infeção congénita e, consequentemente, sequelas relacionadas com a infeção, tal como foi demonstrado num estudo realizado por Leruez-Ville *et al*, e publicado em 2020. Isto poderá refletir o período da vida em que os seus primeiros filhos também são infetados por CMV. Após uma infeção por CMV, está recomendado protelar a gravidez por um período mínimo de três a seis meses. Algumas alterações na ecografia pré-natal devem levantar a suspeita de infeção por CMV, como hiperecogenicidade intestinal, derrame pleural e pericárdico, alterações cerebrais ou restrição do crescimento intrauterino. A investigação destas alterações pode ser realizada através de uma ecografia mais dirigida, ressonância magnética (RM) e/ou amniocentese.^{4,5}

A Direção Geral de Saúde, no seu programa nacional de vigilância da gravidez de baixo risco, refere a possibilidade de realização das serologias relativas ao CMV na pré-conceção. No entanto, é omissa no que toca à sua realização durante a gravidez, não contemplando, ainda, o aconselhamento e medidas de prevenção primária relativa à infeção por CMV.⁶

PREVENÇÃO PRIMÁRIA DA INFEÇÃO CONGÉNITA POR CITOMEGALOVÍRUS

As medidas de prevenção primária da infeção congénita por CMV têm como objetivo diminuir o risco de transmissão para a grávida e, consequentemente, desta para o feto. Estas medidas consistem principalmente em reduzir o contacto com fluidos corporais de lactentes e crianças pequenas como saliva e urina que, quando estes estão infetados, têm grande quantidade de partículas virais. Dentro destas, inclui-se a higienização frequente das mãos, nomeadamente após eventual contacto com urina, lágrimas ou saliva de crianças. É ainda recomendado evitar tocar e partilhar comida, talheres ou outros objetos, devendo-se limpar com frequência superfícies que possam ter estado em contacto com os fluidos de lactentes/crianças.^{7,8}

INFEÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS

A infeção pode ser adquirida por contacto próximo através de secreções orofaríngeas, lágrimas, leite materno, urina, fezes, secreções vaginais/cervicais ou por transfusão de sangue e transplante de órgãos sólidos. A transmissão vertical acontece maioritariamente por via transplacentária, sendo que o risco de infeção fetal é de 30%-40% após infeção materna primária e de 2%-3% após infeção não primária (reinfecção ou reativação).⁹

A fisiopatogenia da infeção fetal por CMV é complexa e inclui uma combinação de lesão fetal direta induzida por produtos genéticos patológicos codificados pelo vírus, incapacidade do controlo da infeção devido a uma resposta imunitária materna insuficiente, e alteração da função placentária. O CMV codifica produtos genéticos que alteram a função celular, interferindo com a apoptose, induzindo uma resposta inflamatória exagerada e lesão vascular, promovendo a oncogénese e facilitando a evasão às respostas imunitárias do hospedeiro.¹⁰

O período de incubação varia de 20 a 60 dias, após os quais, pode cursar com febre de duas a três semanas, linfadenopatia, linfocitose, alteração da função hepática, apesar de na maioria dos casos ser assintomática. As complicações raras incluem hepatite, síndrome de Guillain-Barré e miocardite.⁹

A infeção não primária por CMV resulta quer da reativação do vírus endógeno (latente), quer da reinfeção por vírus com genoma distinto. Mesmo em pessoas saudáveis, o CMV pode reativar periodicamente.⁹

A infecção congênita pode ser diagnosticada pela presença do vírus na urina, sangue ou saliva nos primeiros 21 dias de vida do recém-nascido.⁹ Pode resultar de uma primoinfecção materna, cujos fatores de risco são a idade jovem e a multiparidade, ou de uma infecção não primária, por reativação de vírus latente ou por reinfeção de vírus com genoma distinto. Já a infecção primária pré-gestacional, até 17 semanas previamente à data da última menstruação, apresenta uma prevalência de 5%-8% dos casos e a infecção recorrente cerca de 0,2%-3,4% dos casos.¹¹

A infecção pós-natal não está associada a morbidade importante do recém-nascido, à exceção de lactentes de muito baixo peso ao nascimento, que podem apresentar complicações como septicemia, doença pulmonar crônica ou sequelas neurocognitivas. Assim, a amamentação é considerada segura em mães com infecção por CMV durante a gravidez, embora o risco de efeitos a longo prazo permaneça controverso.⁹

DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO MATERNA

A primoinfecção por CMV, na maioria dos casos, é assintomática, podendo ainda apresentar-se com uma sintomatologia inespecífica. Sendo assim, é necessário recorrer a outros meios para se tornar possível o diagnóstico de infecção materna por CMV.¹² Assim sendo, este consiste na realização de testes serológicos com o objetivo de detetar a presença de anticorpos anti-CMV (IgM e IgG).^{12,13} Quando é detetada a presença de IgG anti-CMV, significa que a pessoa foi infetada em algum momento da sua vida, não permitindo, no entanto, aferir o momento exato em que esta infecção ocorreu. A presença de IgM anti-CMV faz suspeitar de uma infecção mais recente, podendo ser encontrada tanto na primoinfecção como na infecção não primária. Contudo, deve-se ter em conta que a IgM pode persistir durante vários meses após a infecção.¹⁴

Considerando que o rastreio serológico universal para a pesquisa de CMV durante a gravidez não é consensual, diagnosticar a infecção primária pode ser difícil, uma vez que para tal é necessário que a seroconversão seja confirmada, o que implicaria documentar a seronegatividade na pré-conceção e a presença de IgG durante a gestação.¹⁵ No entanto, quando não é possível detetar a seroconversão, procede-se à pesquisa da IgM, que possibilita realizar o diagnóstico de infecção recente. A IgM inicia a sua curva crescente nos primeiros dias após exposição ao vírus e atinge o seu pico durante o primeiro mês, entrando posteriormente em diminuição progressiva até desaparecer. Esta pode ser detetada nos primeiros

três meses após o início da infecção, porém pode perdurar durante mais tempo.¹² Sendo assim, para ser possível diferenciar se a infecção ocorreu há menos de três meses ou há mais tempo é necessário recorrer ao teste de avididade da IgG, que reflete a força de ligação do anticorpo ao antígeno. Os anticorpos no início da primoinfecção têm baixa avididade, contudo, à medida que o tempo passa, a avididade aumenta.¹⁶ Portanto, pode-se afirmar que uma avididade elevada (> 0,65) confirma infecção há mais de três meses; avididade intermédia (0,40-0,65) demonstra infecção de tempo indeterminado, mas há mais de 12 semanas; avididade baixa revela infecção há menos de 12 semanas.⁵ A alta avididade durante o primeiro trimestre permite descartar com boa fiabilidade uma infecção gestacional ou perigestacional, no entanto, a baixa avididade durante o segundo ou terceiro trimestres é altamente sugestiva de infecção na pós-conceção. As grávidas que apresentam alta avididade nestes dois últimos trimestres devem ser cuidadosamente monitorizadas, uma vez que não se pode concluir com segurança quando ocorreu a infecção.¹⁵ O diagnóstico de infecção materna não primária baseia-se na presença de um teste *polymerase chain reaction* (PCR) positivo para CMV no sangue, urina ou saliva numa mulher seropositiva antes da gravidez. A realização de serologia para a deteção de infecção não primária não é útil e poderá induzir em erro, uma vez que em 90% dos casos a IgM se apresenta negativa e somente em 6% ocorre uma elevação substancial (pelo menos quatro vezes) dos níveis de IgG no primeiro e segundo trimestres. Assim sendo, o diagnóstico de infecção não primária é difícil e realiza-se, maioritariamente, após suspeição clínica perante alterações ecográficas.^{17,18}

DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO FETAL

O método que melhor permite avaliar o feto e aferir o seu bem-estar é a ecografia, podendo esta ser utilizada para detetar anomalias estruturais no feto resultantes da infecção por CMV. No entanto, a sensibilidade deste método é limitada, uma vez que os fetos infetados podem não apresentar alterações ecográficas, ou então estas poderão ser transitórias e já não estarem presentes no momento do exame.^{12,15}

A placenta é o primeiro órgão a ser infetado pelo CMV. É o local onde o vírus se replica, sendo posteriormente libertado na circulação fetal. Os sinais ecográficos que poderão estar presentes são o aumento da espessura da placenta e um aspeto globalmente heterogéneo, podendo ser detetável também a presença de calcificações.

Outros órgãos que poderão ser afetados no feto são: o rim, manifestando-se através de oligoâmnios; o trato digestivo, que mais frequentemente cursa com uma enterocolite viral e se apresenta através de um intestino hiperecogénico, podendo observar-se um ileus meconial ou uma perfuração do cólon com peritonite meconial; o coração, levando a uma cardiomiopatia que se manifesta, na ecografia, por uma cardiomegalia associada a um aumento da espessura do miocárdio e, mais raramente, com calcificações. Apesar de todas estas manifestações decorrentes da infecção, a restrição do crescimento intrauterino, poderá ser a única alteração sugestiva. No entanto, a presença de lesão no cérebro fetal é muito característica e, quando presente, aumenta a suspeita de infecção por CMV. Poderá ser encontrada microcefalia, mega cisterna, hipoplasia cerebelosa, ventriculomegalia, malformação de tipo Dandy-Walker, vasculite dos núcleos talâmicos e dos núcleos cinzentos centrais, anomalias do corpo caloso e da migração neuronal e da giração. Para a pesquisa destas afeções cerebrais, juntamente com a ecografia, pode recorrer-se à utilização de RM cerebral fetal, sendo esta essencial para a deteção de heterotipias e polimicrogíria.¹² Tendo em conta que as anormalidades ecográficas ou da RM podem ter um início tardio, é recomendado uma vigilância imagiológica com ecografia a cada 4 semanas e RM cerebral fetal às 30-32 semanas nos fetos com infecção confirmada.⁵

Perante uma grávida com infecção confirmada, a amniocentese com amplificação do ADN viral no líquido amniótico por PCR é o método de eleição para confirmar o diagnóstico de infecção fetal, tendo em conta que o feto infetado transmite o vírus por via urinária.¹² As técnicas de PCR em tempo real (RT-PCR) apresentam uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 98%-100%. Após seroconversão ou reativação, o processo que leva à excreção do vírus na urina fetal dura aproximadamente seis a oito semanas, pelo que a amniocentese só deve ser realizada após este período e depois das 21 semanas de gestação, para que já esteja bem estabelecida a diurese fetal. A existência de falsos negativos poderá corresponder a casos de transmissão tardia do vírus sem risco de sequelas neurológicas e, sendo assim, será sempre necessária a confirmação após o nascimento através de amostras de urina ou saliva do recém-nascido.¹⁵

Recentemente, Enders *et al* observaram que a amniocentese realizada a partir das 17 semanas de gestação apresenta a mesma sensibilidade que a realizada a partir das 21 semanas nos casos de infecção precoce (no período perigestacional ou no primeiro trimestre), desde que seja sempre realizada pelo menos oito semanas após a infecção materna.

Assim, não é uma opção propor uma amniocentese precoce às grávidas em que o momento da infecção seja desconhecido.¹⁹

Outro método possível para o diagnóstico de infecção fetal é a colheita de sangue fetal por cordocentese. Esta opção apresenta uma sensibilidade de deteção do ADN do CMV de 41%-92%, contudo acarreta uma maior taxa de complicações.⁵

SEQUELAS DA INFEÇÃO CONGÉNITA POR CITOMEGALOVÍRUS

O CMV é a infecção congénita mais frequente, representando também a principal causa não-genética de perda auditiva neurossensorial, assim como uma causa importante de disfunção neurológica e de malformações congénitas.⁵ Embora a maior parte dos recém-nascidos com infecção congénita por CMV nasça saudável, aproximadamente um em cada cinco a seis acaba por sofrer de sequelas auditivas (surdez neurossensorial) e/ou neurológicas,⁹ salientando-se neste último grupo atrasos de desenvolvimento, perturbações do espetro do autismo, disfunção neuromuscular, paralisia cerebral, epilepsia e coriorretinite.⁵ A infecção congénita por CMV pode ser sintomática ou assintomática, sendo as sequelas neurológicas mais comuns nos indivíduos sintomáticos, com um risco que ronda os 40%-70%.⁵

A morbidade neurossensorial parece estar confinada às infeções primárias que ocorram durante o primeiro trimestre da gestação, o que sugere que a infecção congénita é potencialmente mais grave se ocorrer durante o período embrionário ou fetal precoce, tal como foi demonstrado num estudo recente realizado por Bardon-Faure V *et al*, que envolveu 234 crianças infetadas na sequência de infecção primária materna durante a gravidez.²⁰ Estas crianças apresentaram, neste estudo, um risco de sequelas neurológicas ou de perda auditiva neurossensorial de 32,4%, variando em termos fenotípicos de surdez neurossensorial isolada ou unilateral a sequelas motoras e mentais graves.

A surdez neurossensorial relacionada com o CMV resulta de lesão do ouvido interno, do nervo vestibulococlear ou ainda de lesão ao nível do córtex cerebral.¹⁵ Caracteriza-se habitualmente por um grau de perda semelhante em todas as frequências.⁵ No entanto, das crianças afetadas por perda auditiva, apenas uma pequena parte acaba por necessitar de aparelhos auditivos ou implantes cocleares.⁵

TRATAMENTO DA INFEÇÃO CONGÊNITA POR CITOMEGALOVÍRUS

A ciência ainda não conseguiu dar uma resposta inequívoca no que diz respeito a terapêuticas antivirais simultaneamente eficazes e seguras, que sejam capazes de impedir o desenvolvimento de lesões irreversíveis nos fetos infetados. São dois os principais tratamentos propostos e investigados nos últimos anos: a globulina hiperimune anti-CMV e o antivírico valaciclovir.

A administração de globulina hiperimune (GHI) anti-CMV a grávidas com infecção por CMV é controversa, mas a premissa da sua utilização prende-se com a prevenção da transmissão fetal através da imunização passiva. Revello GM *et al* realizaram um ensaio clínico randomizado, duplamente cego, que envolveu 123 mulheres com infecção primária por CMV entre as cinco e as 26 semanas de gestação. Os autores concluíram que o tratamento com 100 U/kg de GHI administrada por via endovenosa a cada quatro semanas não modificou de forma significativa a evolução da doença comparativamente ao grupo controlo, que recebeu uma solução placebo.²¹ Neste estudo, verificou-se que 30% das mulheres tratadas com GIH tiveram fetos ou recém-nascidos com infecção congénita, comparativamente a 44% no grupo controlo. Adicionalmente, verificaram-se mais eventos adversos obstétricos no grupo tratado com GHI (13%) do que no grupo placebo (2%).

Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e duplamente cego conduzido por Hughes BL *et al*, com resultados publicados em 2021, envolveu mulheres com infecção por CMV diagnosticada antes das 24 semanas de gestação.²² A administração de GHI ocorreu nos mesmos moldes que no estudo anterior, nomeadamente em relação à dose e frequência de administração. Mais uma vez, os autores não encontraram diferenças significativas entre o grupo que recebeu a GHI e o grupo controlo em relação à diminuição da incidência de infecção congénita por CMV ou morte perinatal, tendo o estudo sido interrompido precocemente por recomendação do comité de monitorização de segurança.

Recentemente, o antivírico valaciclovir tem sido apontado como uma opção segura durante a gravidez para prevenção e tratamento da infecção congénita por CMV. Em 2016, um grupo de investigadores reportou os resultados de um ensaio clínico cujo comparador foi uma coorte histórica.¹¹ Neste estudo foi administrado valaciclovir *per os* na dose de 8 g/dia a 40 grávidas com infecção primária por CMV, tendo este tratamento sido iniciado em média às 22 semanas de gestação e continua-

do em média 89 dias. A proporção de recém-nascidos assintomáticos foi de 82%, em comparação com 43% no grupo usado como controlo, que não foi submetido a tratamento, tendo os autores concluído que o valaciclovir em altas doses foi eficaz e aumentou significativamente a proporção de recém-nascidos assintomáticos. No grupo tratado com valaciclovir, o fármaco foi bem tolerado pelas grávidas e não foram observados efeitos adversos importantes nos recém-nascidos.

Os resultados de um ensaio clínico randomizado e duplamente cego, publicados em 2020, parecem ir de encontro aos do estudo anterior.²³ Este estudo envolveu 90 grávidas com infecção primária ocorrida durante o período periconcepcional ou no primeiro trimestre de gestação, que foram distribuídas aleatoriamente entre o grupo de tratamento com 8 g/dia de valaciclovir e o grupo placebo na proporção de 1:1. O grupo tratado com valaciclovir apresentou uma redução significativa da transmissão fetal comparado com o grupo controlo (11,1% vs 29,8%, respetivamente).

Tendo em conta estes resultados, o uso de valaciclovir parece eficaz, seguro e, deste modo, promissor na prevenção da transmissão vertical do CMV nos estádios iniciais da gravidez. Contudo, os estudos acerca do uso deste antivírico na gravidez para este fim ainda são poucos, pelo que é necessária mais investigação nesse sentido antes de se utilizar esta terapêutica de forma rotineira.

CONCLUSÃO

A infecção por CMV é a infecção congénita mais frequente, sendo o seu risco para o feto quase exclusivo do primeiro trimestre. As graves alterações provocadas pela infecção nesta fase da gestação tornam as medidas de prevenção primária especialmente importantes, devendo estas ser instituídas principalmente no período perigestacional. No entanto, apesar de poder ser causa de alterações neurológicas importantes, o conhecimento sobre esta infecção e as suas medidas de prevenção é ainda muito escasso entre as grávidas, não sendo muitas vezes adequadamente divulgado pelos profissionais de saúde.

As medidas de prevenção primária são a forma mais eficaz de evitar a infecção materna e, conseqüentemente, a infecção fetal. Passam principalmente por minimizar o contacto com fluidos corporais de bebés e crianças pequenas, das quais se destacam a lavagem frequente das mãos após o contacto com estes, a evicção da partilha de objetos e a higienização adequada do ambiente.

A infecção materna é, tipicamente, assintomática ou curta com sintomas ligeiros e inespecíficos. Assim, o seu

diagnóstico passa pela detecção de anticorpos anti-CMV. A não existência de um rastreio pré-concepcional universal limita o diagnóstico de uma eventual primoinfecção durante a gravidez, tornando o diagnóstico serológico dependente da detecção de anticorpos anti-CMV IgM e da avidéz dos anticorpos anti-CMV IgG.

Na presença de infecção materna confirmada, a amniocentese (tradicionalmente realizada a partir das 21 semanas de gestação) constitui o *gold standard* para confirmar infecção fetal, apresentando altas taxas de sensibilidade e especificidade. De ressaltar que estudos recentes demonstraram uma sensibilidade semelhante em amniocenteses realizadas a partir das 17 semanas, desde que seja respeitado o intervalo de oito semanas após infecção materna.

A infecção congénita pode resultar de uma primoinfecção materna ou de uma infecção não primária, por reativação de vírus latente ou por reinfeção de vírus com genoma distinto, e pode acarretar graves consequências para o desenvolvimento do feto. Além de se tratar da principal causa de perda auditiva neurosensorial não hereditária na infância, pode ainda cursar com disfunção neurológica e malformações congénitas de múltiplos sistemas orgânicos.

Apesar de o tratamento com GHI não parecer eficaz, estudos recentes revelam dados promissores no que diz respeito à utilização de valaciclovir nas grávidas infetadas com o objetivo de prevenir a transmissão vertical ou tratar os fetos infetados. O bom perfil de segurança deste fármaco poderá constituir uma arma importante no tratamento de fetos com pesquisa positiva de CMV no líquido amniótico que não apresentem anomalias fetais detetáveis na ecografia. Mais ainda, o reconhecimento de uma terapêutica eficaz e segura contra o CMV poderá abrir portas ao rastreio universal da infecção por CMV durante a gravidez. No entanto, sob o ponto de vista epidemiológico, a implementação de um rastreio universal deve ter lugar quando a doença é clinicamente importante, prevalente e existe um teste de rastreio seguro, confiável e válido. Mais ainda, a intervenção deve ser efetiva e ter uma boa relação custo-benefício. Analisando a infecção por CMV não restam dúvidas do seu caráter clinicamente importante e da prevalência significativa. Esta infecção acarreta custos na saúde e pode levar a sequelas a longo prazo na criança. Apesar dos testes serológicos serem eficazes a detetar primoinfecção, não são úteis para casos em que ocorra infecção não primária, não sendo, por isso, adequados para rastreio de infecção fetal em mulheres com infecção prévia à gravidez. Mais ainda, à luz da evidência atual, sabe-se que o risco de infecção fetal após seroconversão materna ronda os 40% e que muitos dos fetos infetados não sofrem consequências desta infecção.

Apesar de existirem dados promissores quanto ao tratamento, não deve também ser minimizado o impacto que o diagnóstico pode causar em termos de ansiedade parental. Como tal, parecem ser necessários mais estudos para avaliar o real custo-benefício da implementação de um rastreio universal.

CONTRIBUIÇÃO AUTORMAL/ AUTHORS CONTRIBUTION

MF, HP, OC, CO, MP e JC: Leitura, escrita e revisão

MF, HP, OC, CO, MP and JC: Reading, writing and review

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

SUORTE FINANCEIRO: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

CONFLICTS OF INTEREST: The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCING SUPPORT: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERÊNCIAS

1. Graça A, Silvério C, Ferreira JP, Brito A, Almeida S, Paixão P, et al. Citomegalovirus. Infecção congénita ou neonatal?. Acta Med Port. 2004;17:335-40.
2. Centers for Disease Control and Prevention. About Cytomegalovirus and Congenital CMV Infection | CDC; 2020 [acedido 11 mar 2022]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/cm/overview.html>.
3. Repositório Científico do Instituto Nacional de Saúde: Página principal [página na Internet]. Epidemiologia do CMV: 2011 [acedido 11 mar 2022]. Disponível em: <https://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/706>.
4. Leruez-Ville M, Guilleminot T, Stirnemann J, Salomon LJ, Spaggiari E, Faure-Bardon V, et al. Quantifying the Burden of Congenital Cytomegalovirus Infection with Long-term Sequelae in Subsequent Pregnancies of Women Seronegative at Their First Pregnancy. Clin Infect Dis. 2020;71:1598-603. doi: 10.1093/cid/ciz1067.
5. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. Am J Obstet Gynecol. 2020;223:330-49. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.018.

6. Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco. Portugal: Direção-Geral da Saúde; 2015 [acedido 11 mar 2022]. Disponível em: <http://nocs.pt/wp-content/uploads/2016/01/Programa-Nacional-Vigilancia-Gravidez-Baixo-Risco-2015.pdf>.
7. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M, et al. Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine*. 2015;2:1205-10. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.08.003.
8. Centers for Disease Control and Prevention. CMV Fact Sheet for Pregnant Women and Parents | CDC; 2018 [acedido 18 mar 2022]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/cmv/fact-sheets/parents-pregnant-women.html>.
9. Boucoiran I, Yudin M, Poliquin V, Caddy S, Gantt S, Castillo E. Guideline No. 420: Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2021;43:893-908. doi: 10.1016/j.jogc.2021.05.015.
10. Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: molecular mechanisms mediating viral pathogenesis. *Infect Disord Drug Targets*. 2011;11:449-65. doi: 10.2174/187152611797636721.
11. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussièrès L, Stirnemann J, Magny JF, Couderc S, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:462.e1-462.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.003.
12. Vide Tavares M, Domingues AP, Tavares M, Malheiro E, Tavares F, et al. Citomegalovírus: existe lugar para o rastreio durante a gravidez? *Acta Med Port*. 2011;24 Suppl 4:1003-108.
13. Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, Lanari M, Landini MP. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1285-93. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03564.x.
14. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:86-102. doi: 10.1128/CMR.00062-12.
15. Andronaco DW. Congenital cytomegalovirus and hearing loss. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2020;49:293-304. doi: 10.1016/j.jogn.2020.02.005.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Cytomegalovirus (CMV) and congenital infection: Clinical overview. 2018 [acedido 17 mar 2022]. Disponível em <https://www.cdc.gov/cmv/clinical/overview.html>.
17. Leruez-Ville M, Magny JF, Couderc S, Pichon C, Parodi M, Bussièrès L, et al. Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection Following Primary and Nonprimary Maternal Infection: A Prospective Neonatal Screening Study Using Polymerase Chain Reaction in Saliva. *Clin Infect Dis*. 2017;65:398-404. doi: 10.1093/cid/cix337.
18. Picone O, Grangeot-Keros L, Senat M, Fuchs F, Bouthry E, et al. Cytomegalovirus non-primary infection during pregnancy. Can serology help with diagnosis?. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30:224-27. doi: 10.3109/14767058.2016.1169521.
19. Enders M, Daiminger A, Exler S, Ertan K, Enders G, Bald R. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 115 cases: a 5 years' single center experience. *Prenat Diagn*. 2017;37:389-98. doi: 10.1002/pd.5025.
20. Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte AM, et al. Sequelae of Congenital Cytomegalovirus Following Maternal Primary Infections Are Limited to Those Acquired in the First Trimester of Pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1526-1532. doi: 10.1093/cid/ciy1128.
21. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med*. 2014;370:1316-26. doi: 10.1056/NEJMoa1310214.
22. Hughes BL, Clifton RG, Rouse DJ, Saade GR, Dinsmoor MJ, Reddy UM, et al. A Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection. *N Engl J Med*. 2021;385:436-44. doi: 10.1056/NEJMoa1913569.
23. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, et al. Valacyclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;396:779-85. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31868-7.