

Citomegalovírus e gravidez

Descritores

Gravidez; Citomegalovírus; Diagnóstico; Tratamento; Profilaxia

Luciano Marcondes Machado Nardoza¹, João Bortoletti Filho¹

Introdução

O citomegalovírus (CMV) é um dos agentes etiológicos mais comuns entre os causadores de infecção congênita e perinatal. É um herpes-vírus com dupla hélice de DNA. Sua transmissão ocorre pelo contato com sangue, saliva, urina ou por contato sexual com pessoas infectadas. Esse agente infeccioso é a segunda maior causa de acometimento viral em humanos, perdendo apenas para o vírus da gripe.

Os herpes-vírus causam infecções latentes e possuem grande capacidade de reativação em pacientes já imunes. Isso permite que se entenda melhor a história natural e eventuais complicações tardias, bem como a recidiva da patologia de alguns subtipos desse agente infeccioso.⁽¹⁻⁴⁾

Quadro clínico

O período de incubação do CMV é de 28 a 60 dias, com uma média de 40 dias. As infecções primárias produzem uma resposta humoral por imunoglobulina M (IgM) que desaparece, em média, em 30 a 60 dias, podendo eventualmente ser detectada em kits comerciais do teste ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) ultrasensíveis por até 300 dias. A viremia costuma ocorrer em 2 a 3 semanas após a inoculação.

A infecção primária em adultos, geralmente, é assintomática, mas pode ocorrer febre, mal-estar, mialgia e calafrios, além de leucocitose, linfocitose e testes de função hepática anormais. A reativação posterior da doença pode ocorrer em 5% a 15% dos indivíduos acometidos, sendo que a excreção viral do CMV pode durar anos após a primoinfecção. Entretanto, a infecção recorrente materna tem efeitos menos devastadores, restrita apenas a um quadro clínico similar ao das viroses mais comuns e autolimitado como o da gripe comum.

Dos fetos com infecção congênita decorrentes de infecção primária materna, 10% a 15% apresentam sintomas e sinais ao nascimento, sendo as manifestações clínicas mais comuns hepatoesplenomegalia,

calcificações hepáticas, ascite, intestino hiperecogênico, cardiomegalia, derrame pericárdico e/ou pleural, calcificações intracranianas periventriculares, ventriculomegalia, microcefalia, icterícia, restrição de crescimento geralmente simétrica, hidropisia, coriorretinite e perda auditiva.⁽⁵⁻⁷⁾

Durante a gestação, o diagnóstico ultrassonográfico de placentomegalia e oligo ou poli-hidrânio, além das anomalias fetais provocadas pelo CMV, podem ser observados (vide glossário de imagens ultrassonográficas).⁽⁸⁾

Epidemiologia

A citomegalovirose é endêmica e sem variação sazonal. Até o final da adolescência, a maioria dos adultos já possui anticorpos específicos da moléstia. A prevalência do CMV é maior em países em desenvolvimento e nas populações de menor nível socioeconômico. Promiscuidade, citologia cervicovaginal alterada, 1ª gravidez antes dos 15 anos, multiparidade e antecedente de DST são fatores comumente associados a aumento de risco para citomegalovirose.⁽⁹⁻²⁸⁾

No quadro agudo de infecção primária, a transmissão vertical para o feto pode ocorrer em 40% a 50% dos casos. As disrupções malformativas fetais são mais frequentes e graves quando a infecção ocorre em fases precoces da gestação. Chama a atenção a elevada incidência de perda auditiva causada pelo CMV na população em geral. Não se dispõe, na literatura nacional, de dados sobre a real incidência de CMV congênita na população e suas repercussões. Nos EUA, estima-se que o principal agente causal de sequelas tardias e permanentes, como perda auditiva neurosensorial e retardo neuropsicomotor, seja o CMV, que é responsável por cerca de 8 mil casos anuais de recém-nascidos com deficiência permanente.

Numa revisão dos últimos 15 anos, em diferentes áreas geográficas e níveis socioeconômicos, foi observada a maior taxa de soroprevalência de anticorpos contra CMV, em torno de 100%, e a menor, em torno

**Este protocolo foi validado pelos membros da Comissão Nacional Especializada em Medicina Fetal e referendado pela Diretoria Executiva como Documento Oficial da FEBRASGO. Protocolo FEBRASGO de Obstetria nº 97, acesso: <https://www.febRASGO.org.br/protocolos>.*

1. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, SP, Brasil.

de 40%. Já em termos de infecção congênita, observou-se a maior porcentagem, em torno de 2,2%, e a menor, em torno de 0,3%. No Brasil, um levantamento realizado entre 850 gestantes de classe média baixa e de baixo risco para infecção por CMV, demonstrou-se 0,80% de infecção aguda na gestação no primeiro trimestre e 91,83% de presença de IgG anti-CMV na primeira consulta de pré-natal (Figura 1).

Diagnóstico

O diagnóstico de CMV congênito pode ser obtido pela sorologia compatível com infecção primária ou recorrente materna, mas, principalmente, após a detecção de achados ultrassonográficos fetais sugestivos da infecção (Quadro 1).

A infecção primária materna é definida pela soroconversão de IgM anti-CMV, detectada pelo teste Elisa (enzyme-linked immunosorbent assay), ou pela presença de IgG anti-CMV em pacientes com sorologia IgG e IgM negativas antes da gravidez. O diagnóstico da recorrência da infecção é suspeito quando há aumento dos títulos de IgG anti-CMV ou nova soroconversão de IgM, na presença de IgG reagente previamente.

A datação do provável momento da primoinfecção pode ser obtida pelo teste de avididade de IgG específica anti-CMV. Os anticorpos de baixa avididade, com índice <30%, estão presentes no sangue materno até 20 semanas após o contato com o vírus.

Baccard-Longere *et al.* propuseram determinar, como índice de alta avididade, o valor de 80%, como critério para excluir com certeza a infecção por CMV até 12 semanas anteriores à data do exame. Nos últimos anos, tem sido demonstrada, por meio de vários ensaios clínicos, a utilidade do método da PCR para confirmação da infecção do feto, em amostras de líquido amniótico, sangue ou placenta, pelos quais se pesquisará a presença do DNA do agente viral, com a sensibilidade variando entre 77% e 100%, e a especificidade entre 95% a 100%.

Em trabalho nacional, também foi comprovado que o PCR no líquido amniótico para diagnóstico de CMV tem maior acurácia com o aumento da idade gestacional em que a amniocentese é realizada, com sensibilidade de 87,5% a partir da 21ª semana e 100% a partir da 23ª semana.⁽¹⁰⁻¹⁵⁾

Desse modo, a observação de sinais ultrassonográficos de infecção fetal é fato extremamente importante para a indicação da amniocentese para a realização da PCR. Apresentam-se alguns sinais ultrassonográficos de infecções por CMV (Figura 2).

Tratamento

Tem sido proposto o uso de medicamentos antivirais específicos para o tratamento da citomegalovirose, como ganciclovir e foscarnet. Entretanto seu uso envolve controvérsia, sendo que, atualmente, esta me-

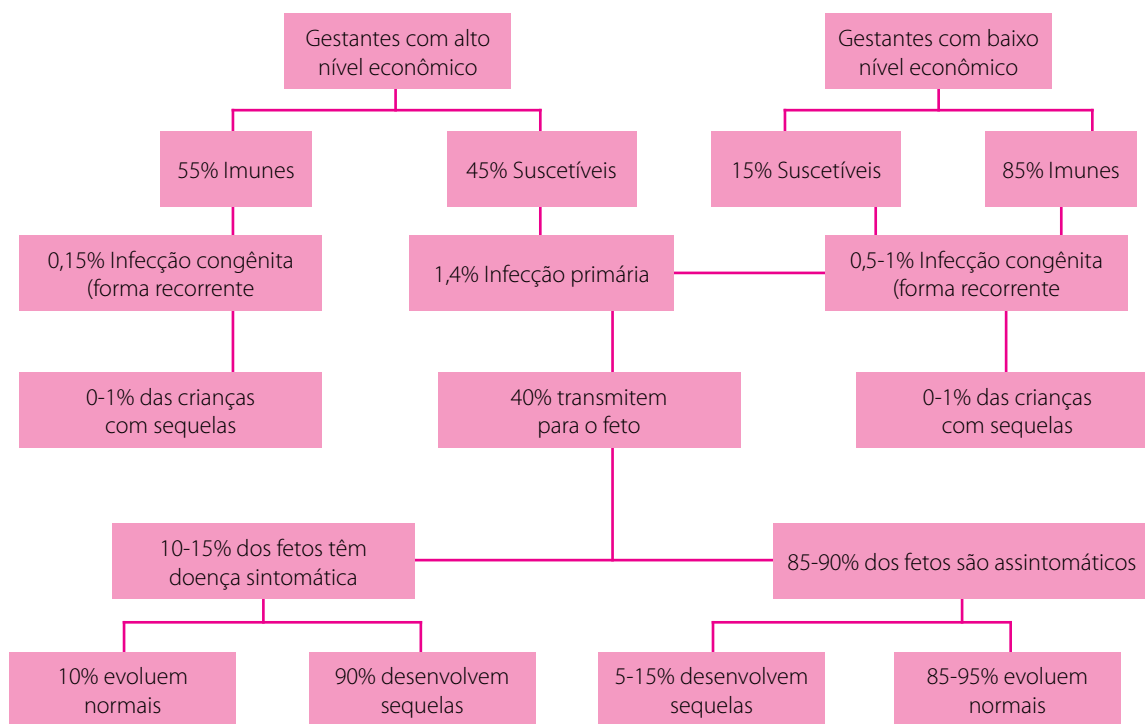


Figura 1. História natural da infecção por CMV

SNC	Coração	Abdome	Placenta/LA	Outros
Ventriculomegalia	Cardiomegalia	Hepatomegalia	Placentomegalia	RCF
Calcificações intracranianas	Derrame pericárdico	Esplenomegalia	Placenta pequena	Hidropisia Fetal
Microcefalia		Calcificações parenquimatosas	Oligoâmnio	
		Ascite	Polidrâmnio	
		Intestino hiperecogênico		

Quadro 1. Sinais ultrassonográficos de infecção por CMV (em negrito, os mais comuns)

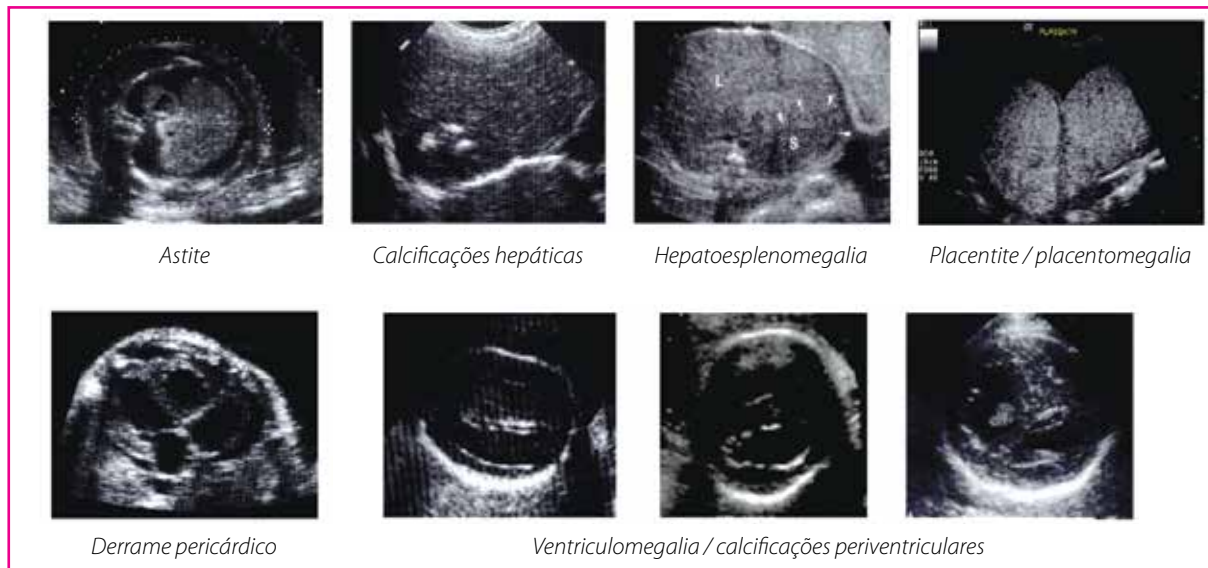


Figura 2. Sinais ultrassonográficos de infecções por CMV

didat terapêutica tem sido preferentemente indicada em pacientes imunodeficientes, com risco de vida ou perda da visão.

Foscarnet é um competidor do pirofosfato, ao passo que o ganciclovir age como um competidor da guanósina, ambos durante a síntese do DNA viral. Porém essas drogas provocam eventuais efeitos colaterais que devem ser considerados cuidadosamente, em especial a toxicidade renal e a pancitopenia, provocadas pelo uso de ganciclovir e foscarnet, respectivamente.

Jacquemard *et al.*, em 2007, realizaram estudo observacional no qual propuseram a administração materna do antiviral valaciclovir na dose de 8 mg/dia, em gestações de fetos comprovadamente infectados por CMV, sugerindo, no entanto, novos estudos randomizados para avaliar a eficácia terapêutica desse medicamento. Outros autores, como Kimberlim *et al.*, têm sugerido o tratamento imediato do recém-nascido (RN) contaminado com CMV com ganciclovir, tentando prevenir perda da audição.

Tem sido proposta a alternativa terapêutica para a gestante com o uso de Imunoglobulina Anti-CMV específica. Sua administração é feita por via endovenosa, em dose unimensal, até o termo da gravidez, na tentativa

de diminuir o risco das anomalias fetais. Entretanto, o custo deste tratamento é muito elevado e somente pode ser feito em ambiente hospitalar em regime de internação, o que inviabiliza sua aplicabilidade populacional em larga escala, sendo acessível apenas a pacientes com alto nível socioeconômico.^(16-19,23,24)

Profilaxia

A pesquisa para a busca de uma vacina contra a infecção congênita de citomegalovírus humano (CMV) é prioridade de saúde pública, principalmente pelo fato do CMV congênito ser um dos maiores fatores causais de perda auditiva neurossensorial nos recém-nascidos. Entretanto, o progresso no desenvolvimento da vacina tem sido limitado para uma compreensão incompleta da correlação da imunidade materna e a chance do feto realmente não sofrer anomalias. Todavia tem aumentado o conhecimento sobre alguns dos principais componentes da resposta imune materna necessária para prevenir a transmissão transplacentária.

Preocupam observações indicando que a soropositividade materna não previne totalmente infecções recorrentes de CMV materna durante a gravidez. Desse modo, está ficando cada vez mais claro que a imunidade pré-concepcional confere alguma proteção

contra a transmissão de CMV e contra as eventuais anomalias fetais se ocorrer transmissão vertical.

Embora a imunidade ao CMV conferida por infecção prévia e as vacinas que estão sendo elaboradas em ensaios recentes não sejam ainda totalmente seguras, há dados emergentes de estudos clínicos que demonstram a imunogenicidade e a eficácia potencial das vacinas contra CMV. Caso se leve em consideração que entre 20 mil e 30 mil crianças nascem com CMV congênita nos Estados Unidos todos os anos, há uma necessidade urgente e convincente de acelerar o ritmo dos testes de vacina.

De modo concreto, pode-se considerar de grande importância a devida observação dos aspectos relacionados à epidemiologia do CMV, já citados neste capítulo, como fator fundamental da profilaxia da citomegalovirose na gravidez e suas repercussões fetais.^(20-22,25-28)

Recomendações finais

1. Solicitar sempre o painel mais completo possível de sorologias no período ante-natal.
2. Indicar as vacinações disponíveis no período ante-natal para as pacientes susceptíveis.
3. Repetir as sorologias no início de cada gestação e repetir periodicamente os exames para as gestantes suscetíveis.
4. Orientar as gestantes quanto aos cuidados epidemiológicos a serem observados para evitar infecções.
5. Na soroconversão, iniciar o mais brevemente possível as eventuais medidas terapêuticas.
6. Explicar objetivamente às gestantes os riscos da soroconversão.
7. Solicitar exames ultrassonográficos para rastrear marcadores de anomalias que possam estar relacionados com eventual transmissão vertical para o feto.
8. Sempre que possível, solicitar o Teste de Aidez de IgG caso esse exame tenha sido padronizado para determinada infecção.
9. Considerar a possibilidade de rastrear a transmissão vertical através da Reação da Polimerase em Cadeia (PCR) em fluidos fetais.
10. Se o PCR resultar positivo, instituir o tratamento adequado quando este for factível.
11. Deve-se considerar que PCR positivo não significa necessariamente que o feto terá anomalias. Este pode estar infectado, mas pode não evoluir para afecções.
12. Lembrar que soroconversão não significa necessariamente transmissão vertical para o feto. Na maioria das vezes, tal fato não ocorre.
13. Nunca menosprezar quadros febris aparentemente inespecíficos. Na sua ocorrência, avaliar a soro-

conversão, pois esse sintoma pode estar relacionado a infecções de risco para o feto.

14. Esclarecer sempre os riscos e efeitos colaterais da terapêutica antiviral.
15. Considerar que, dependendo do agente infeccioso e da fase e gravidade da infecção, os tratamentos propostos podem gerar resultados insatisfatórios.
16. Observar os elevados custos realizados com imunoglobulinas de qualquer espécie.

Referências

1. Duff P. Maternal and fetal infections. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF, editors. *Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice*. 7th ed. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders; 2014.
2. Davis NL, King CC, Kourits AP. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res*. 2017;109(5):336–46. Review.
3. Buxmann H, Hamprecht K, Meyer-Wittkopf M, Friese K. Primary human cytomegalovirus (HCMV) infection in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(4):45–52.
4. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection [Review]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;38:97–107.
5. Elders PN, Veld J, Termote J, de Vries LS, Hemels MA, van Straaten HLM, et al. Congenital cytomegalovirus infection and the occurrence of cystic periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol*. 2017;79:59–60.
6. Capretti MG, Marsico C, Guidelli Guidi S, Ciardella A, Simonazzi G, Galletti S, et al. Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2017;97:59–63.
7. Hadar E, Dorfman E, Bardin R, Gabbay-Benziv R, Amir J, Pardo J. Symptomatic congenital cytomegalovirus disease following non-primary maternal infection: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):31.
8. Leyder M, Vorselemans A, Done E, Van Berkel K, Faron G, Foulon I, et al. Primary maternal cytomegalovirus infections: accuracy of fetal ultrasound for predicting sequelae in offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(5):638.e1–8.
9. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(6):e177–88. Review.
10. 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(4):389–98.
11. Baccard-Longere M, Freymuth F, Cointe D, Seigneurin JM, Grangeot-Keros L. Multicenter evaluation of a rapid and convenient method for determination of cytomegalovirus immunoglobulin G avidity. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(2):429–31.
12. Kaneko M, Ohhashi M, Minematsu T, Muraoka J, Kusumoto K, Sameshima H. Maternal immunoglobulin G avidity as a diagnostic tool to identify pregnant women at risk of congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Chemother*. 2017;23(3):173–6.
13. Saldan A, Forner G, Mengoli C, Gussetti N, Palù G, Abate D. Testing for Cytomegalovirus in Pregnancy. *J Clin Microbiol*. 2017;55(3):693–702.
14. Bilavsky E, Watad S, Levy I, Linder N, Pardo J, Ben-Zvi H, et al. Positive IgM in Congenital CMV Infection. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017;56(4):371–5.
15. Simonazzi G, Cervi F, Zavatta A, Pellizzoni L, Guerra B, Mastroberro M, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: Prognostic Value of Maternal DNAemia at Amniocentesis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):207–10.
16. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, et al. Maternal administration of valganciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG*. 2007;114(9):1113–21.
17. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al.; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003;143(1):16–25.
18. Mazzaferri F, Cordioli M, Conti M, Storato S, Be G, Biban P, et al. Symptomatic congenital Cytomegalovirus deafness: the impact of a six-week course of antiviral treatment on hearing improvement. *Infez Med*. 2017;25(4):347–50.
19. Nigro G. Hyperimmune globulin in pregnancy for the prevention of congenital cytomegalovirus disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(11):977–86.
20. Khalil A, Jones C, Ville Y. Congenital cytomegalovirus infection: management update. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(3):274–80.
21. Schleiss MR, Permar SR, Plotkin SA. Progress toward development of a vaccine against congenital cytomegalovirus infection. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24(12):e00268–17. Review.
22. Britt WJ. Congenital Human Cytomegalovirus Infection and the Enigma of Maternal Immunity. *J Virol*. 2017;91(15):e02392–16.
23. Boss JD, Rosenberg K, Shah R. Dual Intravitreal Injections With Foscarnet and Ganciclovir for Ganciclovir-Resistant Recurrent Cytomegalovirus Retinitis in a Congenitally Infected Infant. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016;53:e58–60.
24. Rawlinson WD, Hamilton ST, van Zuylen WJ. Update on treatment of cytomegalovirus infection in pregnancy and of the newborn with congenital cytomegalovirus. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(6):615–24. Review.
25. Lillieri D, Gerna G. Maternal immune correlates of protection from human cytomegalovirus transmission to the fetus after primary infection in pregnancy. *Rev Med Virol*. 2017;27(2):e1921.
26. Plachter B. Prospects of a vaccine for the prevention of congenital cytomegalovirus disease. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. 2016;205(6):537–47. Review.
27. Thackeray R, Magnusson BM. Women's attitudes toward practicing cytomegalovirus prevention behaviors. *Prev Med Rep*. 2016;4:517–24.
28. Thackeray R, Magnusson BM, Christensen EM. Effectiveness of message framing on women's intention to perform cytomegalovirus prevention behaviors: a cross-sectional study. *BMC Womens Health*. 2017;17(1):134.