

CITOMEGALOVÍRUS

Existe Lugar para o Rastreio Durante a Gravidez?

Mariana VIDE TAVARES, Ana Patrícia DOMINGUES, Margarida TAVARES,
Eugénia MALHEIRO, Francisco TAVARES, Paulo MOURA

RESUMO

A infecção materno-fetal por citomegalovírus (CMV) durante a gravidez é a principal causa infecciosa de malformações congénitas, atraso psicomotor e surdez. O rastreio desta infecção durante a gravidez é discutido, há vários anos, sem consenso estabelecido. Grande parte dos países desenvolvidos não o recomenda porque a maioria dos fetos infectados será saudável, o conhecimento acerca do prognóstico fetal e neonatal é escasso e não existe um tratamento válido, credível e seguro durante a vida fetal. Este artigo de revisão pretende abordar a fisiopatologia da infecção materna e fetal pelo CMV, o diagnóstico e tratamentos possíveis, assim como avaliar a utilidade de um rastreio sistemático durante a gravidez.

SUMMARY

CYTOMEGALOVIRUS

Is there a place for screening during pregnancy?

The maternal and fetal/congenital infection by cytomegalovirus (CMV) during pregnancy is the leading infectious cause of neurologic impairment and hearing loss. CMV screening during pregnancy has been widely discussed for several years, but still no consensus has been established. Most developed countries do not recommend it because the majority of infected fetuses will be free of any symptom, and there is currently no reliable knowledge about fetal and neonatal prognosis and also due to lack of valid, effective and safe treatment during fetal life. The aims of this review are to discuss the physiopathology of maternal and fetal infection by CMV, the diagnosis and possible treatments, as well as to determine the usefulness of a systematic screening during pregnancy.

M.V.T., A.P.D., M.T., E.M., F.T.,
P.M.: Serviço de Obstetrícia.
Maternidade Dr. Daniel de Matos.
Hospitais da Universidade de
Coimbra. Faculdade de Medicina
da Universidade de Coimbra.
Coimbra. Portugal.

INTRODUÇÃO

A infecção materno-fetal por CMV é a principal causa infecciosa de malformação congénita, atraso psicomotor e surdez. Actualmente é possível diagnosticar a infecção materna, bem como as infecções fetais e neonatais. Uma estratégia de rastreio no decurso da gravidez gera vários problemas iatrogénicos como a ansiedade dos pais, leva a procedimentos diagnósticos invasivos e em último caso, conduz à interrupção da gravidez de fetos não infectados. Com base no conhecimento actual, o rastreio sistemático da infecção por CMV não é recomendado, pois em todos os estudos efectuados os resultados foram inconclusivos (nomeadamente no plano da determinação do prognóstico dos fetos infectados e no plano terapêutico).

PATOGENIA DO CMV

O CMV ou Herpesvírus 5 é membro da família do *Herpesviridae*, sendo o maior vírus desta família. O seu genoma é constituído por uma dupla cadeia de ADN com 200.000 pares de bases que codificam mais de 35 proteínas estruturais e glicoproteínas.

O CMV tem uma elevada especificidade de espécie e o Homem é o seu único reservatório. Como os outros membros da família *Herpesviridae*, o CMV fica em estado latente no organismo após uma primo-infecção. A imunidade adquirida não é completamente protectora pelo que, além das infecções primárias, podem ocorrer infecções secundárias durante a fase de latência^{1,2}.

A transmissão do vírus é inter-humana. Este vírus penetra ao nível das mucosas ou é adquirido por via hematogena (transfusão de produtos sanguíneos ou transplantação). Assim, a transmissão ocorre após um contacto directo ou indirecto com urina, saliva, secreções orofaríngeas, secreções endocervicais, esperma, leite materno, lágrimas, produtos sanguíneos ou órgãos. Contudo, a infecção pelo CMV é menos contagiosa do que a de outros membros da mesma família (VZV). As principais células infectadas são as células endoteliais e os leucócitos, efectuando-se depois a propagação no organismo por via hematogena. A fase de virémia é passível de diagnóstico por testes laboratoriais.

Os grupos de risco para transmissão à mulher grávida são os doentes que excretam grandes quantidades de vírus, nomeadamente, as crianças, os doentes imunodeprimidos e os transplantados.

A transmissão vertical é hematogena transplacentar. Tem lugar aquando de uma virémia materna e pode seguir-se a uma primo-infecção (mais frequente) ou a uma infecção secundária (re-infecção com outra estirpe do vírus ou após a reactivação de uma infecção latente). De notar que, a infecção da placenta não significa obrigatoriamente a infecção fetal. A taxa de transmissão vertical varia com o tipo de infecção materna: entre 30 e 50% para as infecções primárias e 0,1 e 3% para as infecções secundárias (re-infecções/re-activações).

Independentemente do tipo de infecção secundária, a taxa de transmissão vertical é sempre mais fraca do que aquando de uma primo-infecção. Contudo, as dificuldades técnicas relativas ao diagnóstico destas infecções secundárias limitam o conhecimento exacto da sua transmissão vertical¹⁻⁵. O factor idade gestacional aquando da infecção materna poderá também ter um papel importante sobre a taxa de transmissão vertical. Esta parece aumentar com a idade gestacional: 36% no primeiro trimestre, 44% no segundo e 77,6% no último trimestre. Contudo, as consequências da infecção por CMV são mais severas quando a infecção materna ocorre antes das 20 semanas^{1,3}.

EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO POR CMV NA GRAVIDEZ

A infecção por CMV é endémica, ocorrendo ao longo de todo o ano e sem variações sazonais. As taxas de seropositividade na população variam muito de acordo com factores geográficos, étnicos e com as condições socioeconómicas. O predomínio de anticorpos específicos para CMV aumenta com a idade e nos grupos socioeconómicos menos favorecidos dos países desenvolvidos e em desenvolvimento.

A seroprevalência nas mulheres em idade reprodutiva varia em função destes factores epidemiológicos. Os relatos de prevalências disponíveis mostram uma grande heterogeneidade nos seus resultados: 52% nos Estados Unidos, 99% na Turquia e 43,5-51,5% em França.

A prevalência de primo-infecções por CMV em grávidas varia igualmente com as condições socioeconómicas. Em França, esta taxa situa-se entre 0,3 e 1,4%, nos Estados Unidos varia entre 0,2 e 2,2% e no Brasil estima-se que seja de 2,1%¹⁻⁵. No que diz respeito às infecções secundárias, a incidência é mal documentada, estando estimada em cerca de 4%.

Cerca de metade das grávidas não são imunes no início da gravidez e estima-se que 1% delas irá desenvolver uma infecção primária, enquanto uma infecção secundária ocorrerá em cerca de 5% das grávidas imunes¹⁻⁵.

No nosso Serviço houve 32 casos de infecção por CMV referenciados à consulta nos últimos oito anos. No entanto, só 22 casos revelaram ser infecções recentes por CMV. Houve 21 casos de primo-infecção, dois de infecção secundária e um caso de primo-infecção no primeiro trimestre com reactivação no terceiro trimestre.

INFECÇÃO MATERNA

O prazo de incubação da infecção por CMV é mal conhecido, mas estima-se que se situe num intervalo entre 3 e 12 semanas, desde o momento da contaminação pelo CMV até ao aparecimento dos primeiros sinais e sintomas. Refira-se que estes não são específicos de uma infecção por CMV. A maior parte das infecções primárias num hospedeiro imuno-competente é assintomática. Vários autores descreveram alguns sinais e a sua frequência em infecções primárias e secundárias. Os mais frequentes são febre (presente em 42,1% das infecções

primárias e 17,1% das recorrentes), astenia (entre 31,4 e 11,4%), mialgias (21,5 e 6,7%), rino-faringo-traqueo-bronquite (42,1 e 29,5%) e síndrome pseudogripal, definido pela co-existência de febre e pelo menos um dos sinais previamente citados (24,5 e 9,5%), linfocitose superior ou igual a 40% (39,2 e 5,7%) e aumento das transaminases (35,3 e 3,9%)^{1,2}.

A casuística do nosso mostrou que dos 22 casos com infecção recente por CMV, somente uma das grávidas teve sintomatologia compatível com síndrome gripal.

O diagnóstico da infecção materna por CMV assenta na serologia para detectar imunoglobulina (Ig) G. O método *Elisa* é o mais utilizado, sendo a sua sensibilidade e especificidade muito próxima de 100%^{1,6}. A identificação da seroconversão confirma a primo-infecção por CMV. Contudo, na ausência de serologia anterior, o diagnóstico da seroconversão não é possível. Assim sendo, recorre-se à investigação de IgM que, associada, permite fazer o diagnóstico de uma infecção recente. A resposta em anticorpos IgM começa nos primeiros dias após a contaminação materna e atinge o pico durante o primeiro mês, antes de desaparecer paulatinamente. A IgM pode ser detectada nos três primeiros meses após o início da infecção, embora também possa persistir por mais tempo^(1,6). Para classificarmos as infecções recentes como infecções que aconteceram há mais ou menos de 3 meses, podemos usar a medida da avidéz da IgG. Esta é a medida da força de ligação antigénio-anticorpo. Uma fraca avidéz é reveladora da fraca afinidade funcional das IgG recentemente produzidas. Assim, no início de uma infecção primária, os anticorpos mostram uma fraca avidéz para o antigénio mas, com o passar do tempo, esta avidéz aumenta. Desta forma podemos distinguir as infecções com menos de três meses das infecções mais antigas^{1,6}.

O estudo destes parâmetros, suas características e dinâmica, são úteis para a distinção entre infecção primária e secundária, bem como para a determinação da data aproximada da infecção materna.

INFECÇÃO FETAL

a. Testes de rastreio

Por todas as características inerentes à vida fetal, é impossível a suspeição de um diagnóstico de infecção pelos sintomas. No entanto, podem existir alguns sinais, ainda que inespecíficos, que permitam suspeitar que exista uma infecção.

O melhor método disponível para avaliar o feto e o seu bem-estar é a ecografia obstétrica, sendo este um ótimo instrumento de rastreio da infecção fetal por CMV.

A fisiopatologia desta infecção permite prever as lesões ecográficas que classicamente lhe estão associadas¹⁻⁶. Digam-se porém que, mesmo numa população de alto risco, o valor predictivo da ecografia está longe de ser o ideal, pois um número importante dos fetos infectados não apresenta nenhuma particularidade ecográfica e certas anomalias ecográficas podem ser transitórias e terem já desaparecido aquando da sua realização.

O primeiro órgão infectado é a placenta, local onde o vírus

se replica. A placenta age ao mesmo tempo como barreira contra o CMV e como reservatório que pode libertar o vírus na circulação fetal. Um dos primeiros sinais visível à ecografia, será o aumento da espessura placentar associada a um aspecto globalmente heterogéneo, por vezes com calcificações que coexistem com zonas hipocogénicas. Este sinal de infecção nem sempre é constatado. Além da placenta, o CMV tem um tropismo específico para o rim. Esta lesão raramente se manifesta por uma modificação do seu aspecto ecográfico, mas sobretudo por uma diminuição da quantidade de líquido amniótico (oligoâmnios), reflexo de uma modificação da diurese fetal. A lesão do tracto digestivo fetal é, na maioria das vezes, uma enterocolite viral que pode manifestar-se por um intestino hiperecogénico que, no plano biológico, pode ser acompanhado de uma elevação da alfa-fetoproteína (AFP) e da hormona gonadotrófica coriónica (HCG) no sangue materno. A tradução ecográfica pode ser de um ileus meconial ou de uma perfuração do cólon com peritonite meconial. Uma hepatoesplenomegália com eventual ascite é o testemunho de uma hepatite colestática com insuficiência hepática. Um edema generalizado com ascite ou anasarca sugere a existência de uma anemia fetal devida ao efeito combinado das insuficiências hepática e da medula óssea. Esta apresentação espectacular pode revelar-se transitória e rara. Calcificações dispersas do fígado e pulmões são igualmente testemunhos desta infecção sistémica. Uma cardiomiopatia, que se expressa ecograficamente por uma cardiomegália com aumento da espessura do miocárdio e, às vezes, com calcificações miocárdicas punctiformes, é um tipo de lesão raramente observado. Por fim, a restrição de crescimento intra-uterino pode ser a única anomalia ecográfica sugestiva de infecção.

Apesar da ocorrência destes sinais extracerebrais, a lesão cerebral fetal é a mais típica e, quando existe, faz evocar com maior frequência a possibilidade de uma infecção por CMV. Assim, os achados cerebrais podem ser: microcefalia, ventriculomegália, mega cisterna, hipoplasia cerebelosa, malformação de tipo Dandy-Walker ou schizencefalia; vasculite dos núcleos talâmicos e dos núcleos cinzentos centrais (descritos sob o termo *de imagens em candelabro*); hiperecogeneidades punctiformes do parênquima cerebral ou das regiões periventriculares; anomalias do corpo caloso e anomalias da migração neuronal e da giração. Refira-se que o tipo de lesão cerebral difere de acordo com a IG em que ocorreu a infecção materna. Assim, uma lisencefalia poderia reflectir uma infecção fetal às 16-18 semanas, enquanto uma polimicrogiria poderia reflectir uma infecção mais tardia às 18-24 semanas. Por último, lesões ocorridas mais tardiamente na gravidez (durante o terceiro trimestre) podem tomar o aspecto de áreas heterogéneas na substância branca.

A Ressonância Magnética (RM) cerebral fetal encontra hoje múltiplas indicações no domínio do diagnóstico pré-natal. É reconhecida classicamente pela sua aptidão para estudar a giração, a maturação cortical e a fossa posterior. A RM permite confirmar a ausência ou a presença de anomalia

cerebral fetal com um excelente valor preditivo. O valor preditivo da existência ou da ausência de anomalia cerebral é excelente quando a ecografia e a RM são concordantes^{7,8}. É lícito empregar sistematicamente a ecografia (efectuada por um ecografista experiente, utilizando as vias abdominais e endovaginal) e a RM para confirmar a presença ou a ausência de tais lesões^{1,7,8}.

b. Testes de diagnóstico

Como vimos até agora, a ecografia e a RM são excelentes métodos de rastreio na presença de uma suspeita de infecção fetal. No entanto, o diagnóstico de certeza da infecção fetal é obtido pela cultura do vírus ou, mais frequentemente, pela amplificação do seu genoma no líquido amniótico obtido por amniocentese^{1,2,6}. O CMV coloniza o líquido amniótico através da infecção do rim fetal, após replicação do vírus no epitélio tubular, seguida de excreção na urina fetal. Após uma seroconversão ou reactivação, o processo que conduz à excreção urinária do vírus dura em média seis a oito semanas. Para a realização da amniocentese, este intervalo deve ser respeitado com vista a limitar a taxa de falsos negativos. Deverá ser efectuada depois das 22 semanas de gestação para que a diurese fetal esteja bem estabelecida^{1,2,6}.

Refira-se que, na nossa Maternidade, de 22 casos confirmados de infecção materna, apenas se constatou uma amniocentese positiva (PCR positivo para CMV). Nos restantes, a amniocentese foi negativa.

O ADN viral pode ser amplificado por PCR (*polymerase chain reaction*). A sensibilidade desta técnica varia entre 50 e 100% e a especificidade entre 67 e 100%. Por outro lado, a cultura viral tem uma sensibilidade entre 50 e 80% para uma especificidade de 98 a 100%, mas o prazo necessário para a obtenção do resultado (± 14 dias) é dissuasivo^(1, 2, 6). A variabilidade da sensibilidade do PCR, de acordo com os estudos, explica-se por condições inapropriadas de colheita do líquido amniótico (LA) (menos de seis semanas após seroconversão ou antes das 22 semanas de gestação), mas também pelas diferentes técnicas de PCR utilizadas. Qualquer que seja a técnica utilizada para o diagnóstico biológico pré-natal da infecção fetal por CMV, uma investigação viral é sempre efectuada ao nascimento. A detecção do vírus ou o seu genoma na urina dos recém-nascidos (RN) permanece a técnica de referência^{1,2,6}.

Quando uma investigação viral é positiva no LA, mas negativa ao nascimento, estamos perante um falso positivo do diagnóstico pré-natal, que ocorre em cerca de 5% (0-30%), de acordo com a técnica de PCR utilizada. A qualidade da técnica utilizada está provavelmente na origem deste facto, já que um resultado falso positivo pode explicar-se pela contaminação do líquido amniótico por sangue materno durante a amniocentese, se a mãe tiver uma virémia positiva nesse momento. Uma outra explicação poderá ser a contaminação do LA colhido aquando do procedimento de laboratório. Actualmente, a utilização de PCR em tempo real limita ao mínimo este

risco de contaminação (sem, no entanto, o anular), o mesmo acontecendo com a automatização da extracção de ADN^{1,2,6}.

Na literatura existem poucos dados disponíveis no que respeita ao diagnóstico pré-natal da infecção por CMV a partir de sangue fetal. A colheita de sangue fetal por cordocentese, embora não seja recomendada com objectivo diagnóstico é, comparativamente com a amniocentese, tecnicamente mais difícil de realizar, necessita um operador experiente e comporta um risco de perda fetal superior (entre 1 e 3%). Consequentemente, a sua realização deve justificar-se por um interesse suplementar em relação à amniocentese. No plano diagnóstico, a sensibilidade de detecção de IgM varia entre 50-80% e a de detecção viral por cultura rápida é de 16%. A sensibilidade da PCR varia consideravelmente entre 40 e 90%. Até agora, a pesquisa do CMV no sangue fetal como instrumento diagnóstico pré-natal é considerada imprópria podendo ter, no entanto, uma utilidade prognóstica^{1,2,6}.

c. Tratamento da infecção fetal

O tratamento das infecções por CMV conheceu um desenvolvimento importante nos últimos 20 anos. Quatro moléculas estão actualmente disponíveis: o valaciclovir, que é utilizado na profilaxia da infecção por CMV e o ganciclovir, o foscarnet e o cidofovir que são utilizados como tratamento da infecção^{1-3,13}. Estas moléculas que têm como alvo as fosfotransferases virais (ganciclovir) e/ou o ADN polimerase viral (ganciclovir, foscarnet e cidofovir) são virostáticas, tóxicas e não permitem erradicar o CMV do organismo.

Novas moléculas activas sobre o CMV foram objecto de desenvolvimentos recentes que se mostram promissores. Estas são o 1263W94 ou maribavir, o GW275175X, o BAY 38-4766 e os ésteres de cidofovir. No entanto, a sua utilização durante a gravidez defronta-se com defeitos de conhecimentos relativos às suas teratogenicidade e toxicidade¹.

As únicas moléculas contra a infecção por CMV utilizadas, hoje, durante a gravidez são o aciclovir e o seu derivado, valaciclovir. A principal indicação terapêutica destas e os seus estudos de segurança na mulher grávida foram efectuados na infecção genital por herpes simplex vírus (HSV).

Um estudo piloto em curso, com o objectivo de avaliar a viabilidade da utilização de valaciclovir em dose de 8 g/dia em mulheres com primo-infecção por CMV, mostrou que se pode obter concentrações eficazes do fármaco no líquido amniótico e no sangue fetal e que a tolerância materna e fetal é boa. Os resultados preliminares são promissores e fundamentam a necessidade de um estudo randomizado de dupla ocultação contra placebo, visando avaliar a eficácia do valaciclovir nos fetos infectados que apresentam sinais ecográficos extracerebrais¹.

Por último, outra opção terapêutica é a imunoglobulina^(2,3,14,15). Nigro e colegas publicaram os resultados de um ensaio clínico não randomizado que visava avaliar a eficácia de imunoglobulinas intravenosas aquando de primo-infecções por CMV utilizando dois parâmetros: avaliar a redução da

transmissão vertical e em caso de infecção fetal, avaliar a eficácia do tratamento tendo como critério a taxa de RN sintomáticos. Num primeiro grupo de 45 mulheres, cujo feto estava infectado (grupo tratamento), 31 foram tratadas com imunoglobulinas, enquanto 14 escolheram não ter o tratamento. A proporção de RN sintomáticos foi de 1/31 no grupo tratado e 7/14 no grupo não tratado. Na segunda parte do estudo, 37 mulheres com primo-infecção por CMV foram tratadas até ao parto e 65 outras pacientes não receberam tratamento. Dezasseis por cento das mulheres tratadas deram nascimento a um RN infectado contra os 40% das não tratadas ($p=0,02$). Estes resultados são promissores e põem em relevo os papéis preponderantes dos factores imunológicos na história natural da infecção por CMV. Tendo em conta a ausência de randomização, estes resultados devem ser interpretados com prudência, mas sublinham a necessidade de avaliar melhor esta opção terapêutica^{1,14}.

INFEÇÃO CONGÉNITA

Testes de diagnóstico

A determinação da infecção por CMV no RN é baseada na presença do vírus ou do seu genoma na urina, mas pode igualmente ser efectuada na saliva ou sobre o papel mata-borrão utilizado para o teste do pezinho^{1,2,6,9}.

Os RN infectados podem ser sintomáticos ou assintomáticos. Somente 10% dos RN infectados serão sintomáticos. A infecção refere-se a vários órgãos com uma predilecção para o sistema reticulo-endotelial e sistema nervoso central (SNC). Cerca de metade destes RN apresentam o quadro clássico de doença das inclusões citomegálicas. O restante grupo apresenta sinais moderados ou atípicos. O RN é sintomático quando existem sinais clínicos e/ou biológicos. Os sinais clínicos mais frequentes são: hepato-esplenomegália, microcefalia, icterícia, petéquias e, pelo menos, uma anomalia neurológica. Também pode ocorrer: elevação das transaminases; trombocitopenia; hiperbilirrubinémia; hemólise; hiperproteínorria. As anomalias do fenótipo neonatal estão presentes em 70% dos RN sintomáticos. As calcificações intracerebrais são as anomalias mais frequentes¹⁻³. A taxa de mortalidade neste grupo ascende a 5-10%. Entre os sobreviventes, a taxa de sequelas é de 90%. Em 70% destes, o atraso psicomotor acompanha-se de anomalias neurológicas e microcefalia. Uma surdez existe em 50% dos casos, sendo geralmente bilateral e, em metade dos casos, progressiva. Uma atrofia óptica ou uma coriorretinite é objectivada em 20% dos casos^{1,2}. Os factores predictivos de um prognóstico neurológico desfavorável são: microcefalia, coriorretinite, a presença da qualquer outra anomalia neurológica clinicamente detectável ao nascimento bem como a presença de anomalias cerebrais detectáveis por ecografia transfontanelar ou por *scanner* cerebral no primeiro mês de vida^{1,2,6}.

Contudo, cerca de 90% dos RN infectados serão assintomáticos. O prognóstico destas crianças é claramente melhor que o das sintomáticas. Contudo, considera-se que cerca

de 10 a 15% destas crianças vão ter sequelas. As anomalias do desenvolvimento são as mais frequentes e normalmente são de aparecimento lento, durante os dois primeiros anos de vida. O principal tipo de sequela nestas crianças é de natureza auditiva, com uma surdez que é bilateral na maioria dos casos, progressiva em 50% deles e com início diferido em 18% dos casos^{1,2,6}.

PROGNÓSTICO DA INFEÇÃO FETAL POR CMV

Quando a infecção fetal por CMV é diagnosticada, coloca-se a questão premente do prognóstico. Os factores prognósticos pré-natais têm por objectivo determinar se o RN será ou não sintomático. Actualmente, há um número importante de interrupções médicas de gravidez efectuadas com a única justificação de uma infecção fetal (pesquisa do vírus no LA positiva). Sabe-se, conforme exposto anteriormente, que a maior parte dos fetos infectados tem um prognóstico favorável.

O principal factor prognóstico actualmente estabelecido é a presença de anomalias ecográficas cerebrais. Contudo, o valor prognóstico dos diferentes sinais cerebrais não é estabelecido. Além disso, a normalidade da ecografia não é sistematicamente indicador de um prognóstico favorável. No que diz respeito às anomalias ecográficas extracerebrais, o valor prognóstico dos diferentes sinais é igualmente ignorado^{1,10,11}.

Tendo em conta a importância das anomalias biológicas em RN sintomáticos, seria importante estudar o valor de tais parâmetros hematológicos e bioquímicos no sangue dos fetos infectados. Os resultados dos estudos efectuados neste campo têm sido contraditórios^{1,12}. Recentemente Y. Ville et al. avaliaram o valor prognóstico da presença de anomalias ecográficas bem como dos principais parâmetros biológicos no sangue de fetos infectados num estudo retrospectivo observacional relativo a 73 fetos infectados (PCR CMV positivo no líquido amniótico). O valor prognóstico da taxa de plaquetas, transaminases, gama-GT, a presença de uma virémia fetal e a presença de IgM específicos foi analisado. Em análise uni e multivariável, só a presença de uma trombocitopenia e de uma anomalia ecográfica, qualquer que seja, estavam associadas a um mau prognóstico. A realização de uma cordocentese poderá, por conseguinte, justificar-se, não com finalidade diagnóstica, mas com finalidade prognóstica^{1,2}.

Contrariamente à imunidade pré-concepcional nos casos da rubéola e toxoplasmose, a imunidade pré-concepcional no CMV fornece apenas uma protecção parcial contra a transmissão intra-uterina do vírus. Embora a taxa de transmissão vertical varie sensivelmente entre infecções primárias e secundárias, parece que o prognóstico do feto infectado é semelhante independentemente do tipo de infecção^{1,3}.

Os factores prognósticos maternos baseados no tipo de infecção são ainda pouco conhecidos, mas parece que nem a presença de sintomas clínicos durante a infecção primária, nem os parâmetros virulógicos da grávida estão associados a uma taxa mais elevada de transmissão vertical do vírus. A carga viral no líquido amniótico correlaciona-se com a idade

gestacional em que é efectuada a amniocentese e a dificuldade de interpretação de uma carga viral no líquido está relacionada com o efeito de acumulação do CMV no líquido amniótico durante a gravidez. A quantidade de ADN viral observada no líquido amniótico provavelmente não é mais que o reflexo da quantidade acumulada de vírus excretada pelo feto¹⁻³.

A influência da estirpe de CMV sobre as propriedades biológicas do vírus e, em especial, sobre os resultados da infecção congénita é um assunto de interesse actual, mas o estudo da variabilidade genotípica das sequências que codificam as proteínas virais cujo papel é conhecido na patogénese do vírus tem sido, até ao momento, infrutífero.

CONCLUSÃO

Com base na nossa experiência e com fundamento na literatura, podemos afirmar que o diagnóstico de infecção materna por CMV é fácil se uma seroconversão for documentada. No entanto, sem um programa de rastreio sistemático das mulheres seronegativas com um acompanhamento prospectivo da IgG, as seroconversões são difíceis de detectar.

Em 2004, o relatório elaborado pelo *Anaes* em França, concluía que *tendo em conta certas incógnitas sobre a história natural da doença (frequência das infecções secundárias na mãe e suas consequências para o feto e RN, assim como a incidência das sequelas tardias), ausência de tratamento preventivo ou curativo na mãe, e dos riscos (complicações da amniocentese, número acrescido de pedidos de interrupção de gravidez e ansiedade), o rastreio sistemático do CMV nas mulheres grávidas ou o rastreio orientado para uma população de risco não é recomendado. A informação relativa às medidas de higiene universais deve ser dada às mulheres grávidas*. Esta política foi adoptada pela maior parte dos países ocidentais, sendo que a ACOG e o CDC recomendam rastrear a infecção pelo CMV somente no caso de síndrome de mononucleose. Desta forma, o exame serológico é realizado quando a infecção materna é suspeita perante sinais/sintomas clínicos evocativos ou quando uma ecografia de rotina e/ou rastreio revela a presença de sinais ecográficos de anomalias fetais compatíveis com uma infecção por CMV^{1,3,16,17}.

As elevadas taxas de pedidos de serologias em forma de rastreio sistemático sem indicação concreta explicam uma parte da afluência de grávidas com infecção por CMV aos centros pluridisciplinares de diagnóstico pré-natal, dando assim relevo à questão do prognóstico no caso de feto infectado mas assintomático no plano ecográfico, bem como da indicação de uma RM fetal ou de uma cordocentese. O rastreio da infecção congénita por CMV e as suas implicações é o exemplo do efeito deletério da aplicação por rotina de novos instrumentos tecnológicos sem determinar, previamente, o campo de acção, ou seja, as indicações de emprego.

O aconselhamento aos pais, no caso de infecção documentada, é extremamente delicado. Todos aqueles que solicitam serologias CMV no decurso da gravidez devem estar cientes

das dificuldades geradas pelo diagnóstico de uma infecção materna e/ou fetal.

Na prática médica actual, a utilização de um teste de rastreio apenas tem sentido quando a doença a detectar for suficientemente frequente e grave ou quando existir um tratamento utilizável e eficaz a oferecer.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. BENOIST G, JACQUEMARD F, LERUEZ -VILLE M, VILLE Y: Cytomegalovirus (CMV) congenital infection. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36(3):248-260 Epub 2008 Mar 11
2. MALM G, ENGMAN ML: Congenital cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12(3):154-9
3. COONROD DV, JACK BW, STUBBLEFIELD PG et al: The clinical content of preconception care: infectious diseases in preconception care. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(6 Suppl 2):S296-309
4. HAUN L, KWAN N, HOLLIER LM: Viral infections in pregnancy. *Minerva Ginecol* 2007; 59(2):159-174
5. KENNESON A, CANNON MJ: Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007; 17(4):253-276
6. LAZZAROTTO T, GUERRA B, LANARI M, GABRIELLI L, LANDINI MP: New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2008;41(3):192-7
7. BENOIST G, SALOMON LJ, MOHLO M, SUAREZ B, JACQUEMARD F, VILLE Y: Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(7):900-5
8. PICONE O, SIMON I, BENACHIA, BRUNELLE F, SONIGO P: Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn* 2008;28(8):753-8
9. FOULON I, NAESSENS A, FOULON W, CASTEELS A, GORDTS F: Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection in relation to the maternal trimester in which the maternal primary infection occurred. *Pediatrics* 2008;122(6):e1123-7
10. MARUYAMAY, SAMESHIMAH, KAMITOMOM et al: Fetal manifestations and poor outcomes of congenital cytomegalovirus infections: possible candidates for intrauterine antiviral treatments. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33(5):619-623
11. BENOIST G, SALOMON LJ, JACQUEMARD F, DAFFOS F, VILLE Y: The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG* 2008;115(7):823-9
12. ROMANELLI RM, MAGNY JF, JACQUEMARD F: Prognostic markers of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Braz J Infect Dis* 2008;12(1):38-43
13. MICHAELS MG: Treatment of congenital cytomegalovirus: where are we now? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5(3):441-8
14. NIGRO G: Maternal-fetal cytomegalovirus infection: from diagnosis to therapy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(2):169-174
15. SATO A, HIRANO H, MIURA H, HOSOYA N, OGAWA M, TANAKA T: Intrauterine therapy with cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for a fetus congenitally infected with cytomegalovirus. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33(5):718-721
16. SCHLESINGER Y: Routine screening for CMV in pregnancy: opening the Pandora box? *Isr Med Assoc J* 2007;9(5):395-7
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Knowledge and practices of obstetricians and gynecologists regarding cytomegalovirus infection during pregnancy—United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(3):65-8