

Para os meus pais, irmão e namorado

Um eterno obrigado

Adoro-vos

Resumo

O citomegalovírus, membro da família *Herpesviridae* e patogéneo humano ubíquo, é causa comum de infecção materno-fetal. Prematuridade, microcefalia, coriorretinite, hepatoesplenomegalia e disfunções auditivas, neurológicas e/ou cognitivas são algumas das manifestações desta patologia.

A infecção por citomegalovírus, integrada no síndrome TORCH, continua a ser uma das infecções congénitas mais prevalentes nos países desenvolvidos, contudo, ao contrário de outras infecções importantes durante a gravidez (ex. toxoplasmose, rubéola e sífilis, entre outras), não se encontra sujeita à obrigatoriedade de rastreio. Este facto deve-se à aparente ineficácia das estratégias preventivas aplicáveis, quer pela dificuldade diagnóstica, quer pela falta de opções terapêuticas eficazes até então disponíveis. A infecção primária é a mais perigosa e transporta um risco significativo de morbi-mortalidade. Uma vacina profilática da infecção por citomegalovírus encontra-se em desenvolvimento com resultados promissores até à data, contudo mais estudos são necessários para comprovar a sua eventual eficácia e segurança.

O objectivo deste trabalho prende-se com a controvérsia existente acerca da admissibilidade ou não do rastreio da infecção por citomegalovírus na grávida e toda uma panóplia de questões que se formulam ao redor deste tema: Existirá um plano preventivo e/ou terapêutico eficaz e seguro para oferecer às gestantes? Será eticamente correcto proceder ao rastreio de uma infecção sem que para ela existam opções preventivas e/ou terapêuticas a oferecer? Como proceder perante uma grávida relativamente à infecção por citomegalovírus?

Palavras-chave: citomegalovírus; infecção materna; infecção congénita; síndrome TORCH; surdez neurossensorial.

1. Introdução

Actualmente, o citomegalovírus (CMV), um herpes-vírus pertencente à subfamília *Betaherpesvirinae* com capacidade para infectar o ser humano, é uma importante causa de morbi-mortalidade mundial. Bernstein DI, et al (2009). Este vírus é a causa mais comum de infecção congénita (0,5 a 2% dos recém-nascidos), podendo produzir doença moderada a severa. Whitley RJ (2004). Apesar de toda a gravidade desta patologia, não posso deixar de salientar que, felizmente, cerca de 98 a 99,5% dos recém-nascidos não são infectados por este vírus.

A infecção por CMV é endémica, ubíqua e não sujeita a variações sazonais. Estima-se que cerca de 40 a 80% dos indivíduos dos países desenvolvidos e a maioria dos indivíduos dos países em desenvolvimento serão infectados pelo CMV. Estudos demonstram que a seroprevalência para a infecção por CMV aumenta com o avançar da idade. Lazzarotto T (2010).

Esta infecção é uma das principais causas de surdez neurossensorial em recém-nascidos e crianças. Yamamoto AY, et al (2010). Prematuridade, microcefalia, coriorretinite, hepatoesplenomegalia e disfunções motoras e/ou cognitivas são outras das manifestações desta patologia.

Tanto a infecção primária como a infecção recorrente podem provocar infecção fetal, contudo o risco de transmissão e de severidade é maior na infecção primária. Agrawal P, Gillham J (2009).

Apesar de, anualmente, o CMV afectar cerca de 1% dos recém-nascidos nos Estados Unidos, tornando-se o responsável pela infecção congénita mais prevalente hoje em dia, as estratégias disponíveis para a prevenção da infecção fetal ainda não foram desenvolvidas satisfatoriamente. A razão para este facto diz respeito à actual inexistência de um tratamento eficaz e seguro contra a infecção congénita por CMV. Actualmente, a identificação das

grávidas com infecção primária por CMV apenas permite aos médicos informar as futuras mães da possibilidade, superior a 50%, dos seus filhos virem a nascer infectados. Dos recém-nascidos infectados, cerca de 10% serão sintomáticos ao nascimento, estando os restantes sujeitos a sofrerem sequelas tardias, mais ou menos graves e incapacitantes. Cahill AG, et al (2009).

2. Fisiopatologia

Os seres humanos são o único reservatório para o CMV, sendo que a transmissão do vírus pode ser vertical (da mãe para o filho através da placenta) ou horizontal (por contacto directo com indivíduo infectado ou iatrogenicamente por transfusão sanguínea ou transplante de órgãos e/ou células). Dada a susceptibilidade do vírus às condições ambientais, a sua transmissão horizontal é feita, maioritariamente, através de contacto directo. Fontes de infecção incluem lágrimas, saliva, urina, fezes, sangue, esperma, secreções vaginais e cervicais e leite materno. Lazzarotto T (2010). A transmissão vertical do CMV, após infecção primária materna, pode atingir uma taxa de 33 a 50%. Kenneson A, Cannon MJ (2007).

A infecção congénita por CMV resulta da disseminação do vírus a partir dos vasos uterinos infectados. Demmler-Harrison GJ (2009). O vírus presente nos leucócitos maternos infecta a placenta e replica-se até atingir a circulação fetal. Este parece difundir-se célula a célula para o estroma, replicando-se nos fibroblastos e atingindo, por fim, as células endoteliais fetais. Após a fase de viremia fetal inicial (estado de disseminação), o vírus pode invadir e replicar-se nos órgãos-alvo, tais como o sistema nervoso central, o fígado, o ouvido interno, o rim e o epitélio vascular, entre outros. O epitélio tubular renal parece ser o local de maior replicação viral. Lazzarotto T (2010). Da invasão da placenta e dos órgãos-alvo vai resultar uma série de alterações vasculares e imunológicas que irão produzir uma variedade de sinais e sintomas, com consequente restrição do crescimento e doença no feto e/ou recém-

nascido. Estes sintomas são, por vezes, severos ao ponto de provocar mais de 8% de mortes *in útero* ou nos primeiros meses de vida. Este vírus percorre, cronicamente, artérias, veias e fluídos corporais dos fetos, recém-nascidos e/ou crianças que sobrevivem ao ataque inicial intra-uterino, podendo vir a desenvolver sequelas tardias. Demmler-Harrison GJ (2009). Depois de excretado por diurese fetal para o líquido amniótico, o vírus pode ser novamente ingerido pelo feto, tendo uma elevada taxa de replicação ao nível do epitélio orofaríngeo, o que conseqüentemente leva a uma crescente disseminação sanguínea viral. Lazzarotto T (2010). Pensa-se que os efeitos da infecção congénita por CMV são devidos, quer à invasão directa do vírus, quer à invasão e inflamação a nível placentar, produzindo disfunção placentar e diminuição da oxigenação fetal, contudo a importância relativa de cada um destes processos continua por conhecer. Demmler-Harrison GJ (2009).

Podemos assim verificar que a placenta actua como uma porta de entrada para o vírus mas também como barreira, porque, mesmo durante a infecção primária materna, a transmissão ocorre apenas em 40% dos casos. Gabrielli L, et al (2009).

A transmissão “mãe-filho” ocorre, sobretudo, como resultado da infecção primária, a qual acarreta um risco de transmissão na ordem dos 24 a 75% (valor médio: 40%), estimando-se que a taxa de transmissão por infecção não-primária é de apenas 1 a 2,2%. A taxa de transmissão da infecção primária é menor no primeiro trimestre (36%) e maior no terceiro trimestre (77,6%). Lazzarotto T (2010). Em contrapartida, a severidade das lesões decorrentes da infecção primária em mulheres grávidas é bastante maior se esta for adquirida nos primeiros dois meses de gestação do que se a mesma for adquirida no final da gravidez. Pass RF, et al (2006). Podemos assim verificar que o risco de dano fetal é maior após uma infecção primária por CMV e quando a infecção materna ocorre no primeiro ou no início do segundo trimestre da gravidez. Relativamente ao risco de transmissão fetal, este é maior no terceiro trimestre, contudo, a infecção, quando adquirida após as 27 semanas de gestação, é

usualmente assintomática. Agrawal P, Gillham J (2009). Ou seja, o risco de transmissão fetal de CMV vai aumentando ao longo do tempo de gestação, enquanto a gravidade da infecção evolui de forma inversa, ou seja diminui ao longo do tempo de gestação.

3. Infecção congénita por CMV

Os recém-nascidos podem contrair a infecção por CMV através da mãe como resultado de uma infecção intra-uterina (infecção congénita), através do contacto com secreções cervicais infectadas durante a travessia do canal de parto aquando o nascimento (infecção perinatal), ou ainda através do leite materno (infecção pós-natal). A infecção congénita por CMV corresponde à mais prevalente das infecções causadoras de distúrbios neurológicos, desde que a vacina contra a rubéola se encontra difundida por entre os países desenvolvidos. Lazzarotto T (2010).

Nos países desenvolvidos, a infecção congénita por CMV ocorre com uma incidência entre os 0,3 e os 6,2% por entre todos os nados-vivos. Estima-se que a prevalência da infecção ronde os 0,64%, contudo estes valores variam consoante a população estudada. Kenneson A, Cannon MJ (2007).

Apenas 10 a 15% dos recém-nascidos infectados por CMV apresentam sintomatologia aquando o nascimento. A taxa de mortalidade peri-natal por entre estes é de cerca de 10%, sendo que 70 a 80% dos sobreviventes virão a ter sequelas neurológicas graves. Os recém-nascidos com infecção sintomática têm um prognóstico muito pobre, vindo a sofrer, maioritariamente, de distúrbios mentais importantes e de perda de audição. Apesar de infectados, cerca de 85 a 90% dos recém-nascidos não apresentam sintomatologia no momento do nascimento, contudo, 8 a 15% dos mesmos virão a sofrer algum tipo de sequelas tardias, das quais se destaca a surdez neurossensorial.

A infecção por CMV pode ocorrer pela primeira vez na mulher grávida (infecção primária) ou pode tratar-se de uma reactivação do vírus latente ou de uma re-infecção com uma estirpe diferente (infecção não-primária).

A infecção congénita por CMV é fortemente dependente do estado serológico da mãe, da idade materna e da idade gestacional aquando a infecção. Lazzarotto T (2010).

Este vírus pode ainda ser transmitido ao feto em situações que a infecção primária materna ocorreu antes do momento da concepção. A infecção primária pré-concepcional (até três meses antes da última menstruação) acarreta um baixo risco de transmissão intra-uterina (9,1%). Na infecção peri-concepcional (quatro semanas depois da última menstruação) o vírus é transmitido ao feto em 30,8% dos casos.

A maioria das infecções por CMV em grávidas é assintomática mesmo durante a fase aguda. Menos de 5% das grávidas com infecção primária são sintomáticas. Nos poucos casos em que a infecção é sintomática, os sintomas são inespecíficos e incluem febre baixa persistente (60,2%), fadiga (48,8%) e cefaleias (26,5%). Revello MG, Gerna G (2002). Por vezes os exames laboratoriais podem revelar uma ligeira linfocitose atípica e um ligeiro aumento das transaminases.

As manifestações clínicas nos recém-nascidos sintomáticos podem variar desde disfunção multiorgânica severa com icterícia (por acumulação de bilirrubina directa), púrpura trombocitopénica, hepatomegalia, esplenomegalia, pneumonia e encefalite, a manifestações clínicas de intensidade moderada tais como alterações hepáticas com hepatoesplenomegalia (60% dos casos) e trombocitopenia (53 a 77% dos casos) e atraso do crescimento intrauterino com baixo peso à nascença em quase metade dos recém-nascidos. O sistema nervoso central é frequentemente afectado por anomalias estruturais (ventriculomegalia, calcificações intracranianas, atrofia cerebral, microcefalia e hipoplasia cerebelar), enquanto outros órgãos são raramente atingidos. A associação de alterações visuais e de perda de audição também

têm sido descritas em associação à infecção por CMV, bem como alguns casos de hidrópia não-imunológica. Lazzarotto T (2010). A frequência de déficit auditivo e/ou atraso mental em recém-nascidos com infecção congênita por CMV, em consequência da infecção primária materna, atinge os 28%. Nigro G, et al (2005). Quanto mais cedo for infectado o feto maior será a severidade da doença. Agrawal P, Gillham J (2009).

O CMV corresponde à principal causa não-genética de surdez na criança: mais de metade dos bebês que nascem com infecção sintomática e 10% dos bebês assintomáticos aquando o nascimento desenvolvem surdez neurossensorial moderada a severa, a qual é progressiva em 50% dos casos. Dahle AJ, et al (2000). A perda da audição é bilateral em 50% dos casos, conduzindo a dificuldades na fala e na aprendizagem, as quais são tanto mais graves, quanto maior for o atraso do diagnóstico. Resumindo, cerca de 30 a 40% dos recém-nascidos com infecção congênita por CMV apresentam algum tipo de complicações, as quais variam na severidade, ao nascimento e/ou ao longo da sua vida. Lazzarotto T (2010).

Felizmente, os recém-nascidos com infecção assintomática representam a vasta maioria das infecções congénitas por CMV. Esta “silenciosa maioria” não revela qualquer sintomatologia aquando o nascimento, apesar das grandes quantidades de vírus presentes na saliva, urina e, em alguns casos, no sangue e/ou cérebro. Contudo, será de salientar que 10 a 20 % destes recém-nascidos, aparentemente normais, irão desenvolver sequelas tardias desta infecção, tais como perda progressiva da audição. Grosse S, et al (2008).

4. Prevenção

É bem sabido que a ocorrência de uma infecção primária por CMV na mulher grávida tem um impacto bastante maior para o feto do que uma reactivação da infecção antiga ou de re-infecção exógena. A prevenção é difícil porque o vírus é ubíquo e a infecção comum. Cool O, et al (2009). É ainda importante salientar os quatro seguintes aspectos: (i) o

desenvolvimento de uma vacina contra o CMV é uma das maiores prioridades actuais da saúde pública, contudo a disponibilidade de uma vacina eficaz e segura para a prevenção da infecção em indivíduos sero-negativos não parece iminente; (ii) actualmente, não existem opções terapêuticas disponíveis, excepto em ensaios clínicos; (iii) actualmente, nenhum país efectua o rastreio sistemático da infecção por CMV nas grávidas, da mesma forma que não se recomenda o rastreio universal para a infecção primária por CMV (contudo, em certas regiões, a pesquisa serológica do vírus tem vindo a aumentar, com o objectivo da realização do diagnóstico pré-natal); e por fim (iv) embora bastante controversas, existem algumas medidas capazes de diminuir o risco de infecção congénita. Alguns comportamentos preventivos (ex. lavar as mãos, não partilhar copos de bebidas ou utensílios para comer, não beijar as crianças na boca) têm sido bem aceites na generalidade das pessoas. Lazzarotto T (2010).

Hoje em dia, as técnicas laboratoriais proporcionam uma importante ferramenta para o manuseamento da infecção por CMV na gravidez. As infecções primárias em mulheres grávidas devem ser diagnosticadas. Cool O, et al defendem que a pesquisa do vírus deve ser restrita às grávidas que possuem um alto risco de infecção ou aquelas suspeitas de possuírem uma infecção primária. Cool O, et al (2009).

5. Diagnóstico

5.1. Diagnóstico da infecção materna

Dado que a gravidez, normalmente, não afecta o curso clínico da infecção, a qual é, geralmente, assintomática nos imunocompetentes, os testes laboratoriais são o melhor método para estabelecer o diagnóstico. Lazzarotto T (2010). Para uma melhor compreensão deste assunto, os testes laboratoriais encontram-se divididos em três grupos: os testes serológicos, os testes virais e os testes imunológicos.

a) Testes Serológicos

Mulheres seropositivas para CMV antes da concepção

A presença de anticorpos IgG específicos para CMV no soro da mulher, durante o início da gravidez (8^a a 10^a semana), é indicativa de infecção passada. As IgG anti-CMV estão presentes duas semanas após a infecção primária e mantêm-se positivas ao longo de toda a vida. Agrawal P, Gillham J (2009). Posto este resultado, é internacionalmente aceite que, nenhuma outra investigação acerca do CMV é necessária nestas mulheres, excepto em condições particulares, como por exemplo na presença de achados ecográficos anormais. Apesar de não oferecer uma protecção total contra a infecção por CMV, a imunidade adquirida protege a mãe da infecção primária durante a gravidez, a qual é a que trás mais consequências nefastas para o feto. Qualquer re-infecção ou reactivação da infecção carrega um risco semelhante à própria gravidez em si. Por estas razões, o conhecimento do estado imunológico da mulher antes da concepção é importante porque exclui a necessidade de rastreio da infecção durante a gravidez. Lazzarotto T (2010).

Mulheres seronegativas para CMV antes da concepção

As mulheres não-imunes para o CMV estão em risco de adquirirem a infecção primária durante a gravidez. Antes de mais, estas mulheres devem ser informadas acerca dos comportamentos de risco e incentivadas na adopção de medidas preventivas simples, quer comportamentais, quer higiénicas (ex. evitar o contacto directo com materiais orgânicos e/ou o contacto próximo com crianças em idade pré-escolar; lavar as mãos), as quais contribuem para a diminuição do risco de aquisição da infecção. Adler SP, Finney JW, et al (2004).

As mulheres seronegativas devem efectuar testes serológicos periódicos. Apesar de não existirem *guidelines* universalmente aceites, é sensata a realização do rastreio mensal até à 18^a a 20^a semana de gestação, de forma a possibilitar mais estudos fetais caso ocorra a seroconversão. Caso as mulheres continuem seronegativas, o teste serológico poderá ser

repetido entre a 35^a a 37^a semana, devido à possibilidade da ocorrência de seroconversão tardia, para a identificação dos recém-nascidos em risco de possuírem a infecção congénita.

Mulheres cujo estado imunológico pré-concepcional é desconhecido

O diagnóstico da infecção por CMV é mais complexo nas mulheres que desconhecem o seu estado serológico antes da concepção. Dado que a maioria das infecções são assintomáticas, a única maneira de diagnosticar uma infecção primária é recorrendo a testes específicos tanto antes quanto possível durante a gravidez. Lazzarotto T (2010).

A pesquisa de anticorpos IgM anti-CMV é o procedimento mais utilizado no rastreio da infecção por CMV em grávidas. Estes anticorpos são bons indicadores de infecção aguda ou recente, contudo nem sempre se podem correlacionar com a infecção primária. Um dos motivos para este facto prende-se com a possibilidade das mulheres produzirem anticorpos durante reactivações ou re-infecções por CMV. Adicionalmente, anticorpos IgM anti-CMV têm sido encontrados, em algumas mulheres grávidas, seis a nove meses após o término da fase aguda da resposta imune primária, para além de que resultados falsos-positivos são comuns e podem ocorrer em pacientes com infecções provocadas por outros vírus (ex. vírus Epstein-Barr, Parvovírus B19, etc) ou com doenças auto-imunes. Podem ainda ocorrer resultados falsos-positivos decorrentes de erros laboratoriais. Desta forma, a detecção de anticorpos IgM anti-CMV no soro de uma mulher grávida poderá ser apenas o ponto de partida para uma série de outras investigações diagnósticas. Lazzarotto T, Guerra B, et al (2008).

Actualmente, o teste da avidéz da IgG anti-CMV é o teste com maior credibilidade para a identificação de infecção primária em mulheres grávidas. Macé M, et al (2004). A avidéz dos anticorpos indica a força com que os anticorpos se ligam aos antígenos. Os anticorpos IgG que predominam durante as primeiras semanas seguintes à infecção primária no hospedeiro, têm uma muito menor avidéz do que aqueles produzidos durante a resposta a uma

infecção não-primária. Por esta razão, os anticorpos com baixa avidéz são encontrados após uma estimulação antigénica primária. O grau da avidéz dos anticorpos aumenta progressiva e lentamente, reflectindo a maturação da resposta imunológica.

Assim sendo, o grau de avidéz dos anticorpos ao longo do tempo pode ser útil para a discriminação entre uma infecção primária e uma não-primária. Lazzarotto T (2010).

Um baixo grau de avidéz indica uma baixa avidéz dos anticorpos IgG no soro causada por uma infecção aguda ou recente por CMV. Por sua vez, um elevado grau de avidéz, ou seja, uma elevada avidéz dos anticorpos IgG anti-CMV, indica que a infecção não é aguda, nem recente. Baixos níveis de avidéz são encontrados dezoito a vinte semanas após o início da sintomatologia nas pessoas imunocompetentes. O teste é de confiança e tem uma sensibilidade de 100% antes da 16ª semana de gestação, depois da qual a sua sensibilidade reduz drasticamente (62,5%). Lazzarotto T, Varani S, et al (2000). Um grau de avidéz elevado durante as primeiras doze a dezasseis semanas de gestação pode ser considerado como um bom indicador de infecção passada. Lazzarotto T (2010).

O *Western blot* é o teste de *gold standard* para confirmar a presença de anticorpos IgM no soro, tendo uma elevada sensibilidade (100%) e uma elevada especificidade (100%). Lazzarotto T, Guerra B, et al (2008).

b) Testes Virais

Os testes virais apresentam um papel secundário no diagnóstico da infecção primária por CMV nas mulheres grávidas e apenas apoiam o diagnóstico serológico. O CMV pode ser detectado no sangue através do isolamento do vírus e/ou através da pesquisa de componentes virais por técnicas de antigenemia e/ou PCR. A fase de virémia é bastante mais curta nos indivíduos imunocompetentes do que nos imunocomprometidos e todos os estudos publicados na literatura sugerem que o CMV pode ser ou não, detectado no sangue materno no decorrer de uma infecção primária, aquando o diagnóstico. A detecção viral positiva não se encontra

associada a um risco maior de infecção e/ou dano fetal/neonatal. Durante e após a gravidez, o CMV encontra-se, habitualmente, nas secreções orgânicas, de forma que, o isolamento do vírus na urina e/ou nas secreções cervicais é um indicador pobre do risco de transmissão intra-uterina e da severidade do dano fetal/neonatal. Lazzarotto T, Guerra B, et al (2008).

c) Testes Imunológicos

A resposta imunitária celular ao CMV não difere significativamente entre grávidas e mulheres não grávidas com infecção primária sintomática. Estudos efectuados demonstraram que um défice prolongado da resposta imunitária celular parece estar significativamente associado à transmissão intra-uterina do vírus, contudo, este assunto ainda se encontra sob investigação. Desta forma, actualmente, a avaliação da resposta imunológica não pode ser utilizada para prever a transmissão intra-uterina do vírus em casos individuais. Lilleri D, et al (2007).

5.2. Diagnóstico da infecção fetal

O compartimento fetal pode ser estudado através de testes de diagnóstico prenatal invasivos e/ou não-invasivos, dos quais se destaca a ecografia. O risco associado aos testes invasivos é contrabalançado pela confirmação do diagnóstico de infecção fetal. A ecografia corresponde a uma técnica não-invasiva capaz de descartar anomalias estruturais e/ou de crescimento causadas pela infecção por CMV, contudo a sua sensibilidade é pobre, identificando correctamente, não mais do que 20% dos bebés infectados, mesmo em populações seleccionadas. Benoist G, et al (2008).

Os achados ecográficos característicos de infecção congénita por CMV incluem: restrição do crescimento intrauterino, microcefalia, ventriculomegalia, calcificações intracerebrais ou hepáticas e leucomalácia, entre outros. Após o estudo de 218 mulheres grávidas portadoras de infecção primária por CMV, Simonazzi et al concluíram que a presença de um halo ecogénico periventricular à ecografia transvaginal, efectuada entre as 20

e as 22 semanas, pode também ser um indicador de infecção congénita por CMV em mulheres com infecção primária. Simonazzi G, Guerra B, Bonasoni P, et al (2010).

A ausência de achados ecográficos será reconfortante para qualquer mãe, contudo, é necessária uma vigilância ecográfica mensal, dado que a doença pode manifestar-se unicamente no final da gravidez, ao nascimento, ou até mesmo após este, ao longo da infância. Pensa-se que cerca de 19% dos casos confirmados de transmissão vertical de CMV apresentarão alterações neurológicas apesar de não existirem anormalidades ecográficas prenatais. Agrawal P, Gillham J (2009).

Por outras palavras, achados ecográficos normais são tranquilizadores para as mulheres grávidas, mas pobremente preditivos da normalidade do recém-nascido. Na verdade, os achados patológicos (calcificações cerebrais múltiplas, ventriculomegalia severa, hidrocéfalo, hidrotórax, ascite, etc) traduzem um prognóstico desfavorável. Por outro lado, os achados ecográficos *borderline* (ex. ventriculomegalia moderada) podem, por vezes, regredir espontaneamente, não devendo por isso ser um factor *major* na orientação. Lazzarotto T (2010).

O líquido amniótico é o material mais apropriado para o diagnóstico de infecção fetal, contudo a recolha do mesmo pressupõe a realização de uma amniocentese, a qual corresponde a uma técnica invasiva com um risco duas vezes maior para o feto (1 a 3% contra 0,5 a 1%). Nanal R, et al (2003).

A amniocentese exige a recolha de uma amostra de líquido amniótico sob controlo ecográfico, podendo ser executada exclusivamente entre a 20^a e a 22^a semana de gestação. Este período foi escolhido pelas seguintes razões: (i) o CMV corresponde a um vírus de replicação lenta, sendo necessárias entre 6 a 9 semanas após a infecção materna para que o vírus seja eliminado na urina fetal em quantidades suficientes para ser detectado no líquido amniótico; (ii) a severidade das lesões fetais é maior caso a infecção seja contraída nas

primeiras 12 a 16 semanas de gestação; (iii) resultados falso-negativos são comuns quando a amniocentese é realizada precocemente, uma vez que os níveis de CMV (excretados pelo rim fetal, principal local de replicação viral) estão ainda demasiadamente baixos para serem detectados, devido à diurese limitada inicial. Lazzarotto T (2010).

O risco de transmissão do CMV durante os procedimentos de diagnóstico prénatal, efectuados na presença de DNAemia materna, não parece ser um factor *major*. Tem sido demonstrado que a presença de DNA de CMV no sangue materno não é um factor de risco significativo para a transmissão iatrogénica do vírus para o feto aquando a realização de uma amniocentese. Revello MG, Gerna G (2002).

A passagem transplacentar do CMV, e conseqüentemente a presumível infecção fetal, pode ser confirmada, com o recurso ao líquido amniótico, através da detecção do DNA de CMV por PCR (*polimerase chain reaction*) e/ou através da pesquisa directa do CMV em cultura. Agrawal P, Gillham J (2009). O isolamento do vírus a partir do líquido amniótico é indicativo de infecção congénita, contudo este método carece da sensibilidade desejada (70 a 80%). Os resultados falso-negativos são, em parte, devido ao inadequado transporte e acondicionamento da amostra. O líquido amniótico deve ser recebido em óptimas condições e as partículas virais nele contidas devem estar vivas para que possam ser detectadas em cultura. A pesquisa qualitativa de DNA de CMV no líquido amniótico tem excelentes sensibilidade e especificidade (90 a 98% e 92 a 98%, respectivamente) no que diz respeito à transmissão do vírus da mãe para o feto. Enders G, et al (2001).

Se ambas as técnicas forem negativas, a infecção fetal pode ser excluída com um elevado grau de certeza. Se os resultados forem positivos, a quantificação do DNA é preferível. Existe um muito baixo risco de infecção sintomática na presença de cargas virais inferiores a 10^3 cópias/ml. Foi recentemente observado que por entre 135 amostras positivas de líquido amniótico de mães que transmitiram o vírus ao feto, 29 tinham um resultado abaixo

das 500 cópias. Estes 29 (5,8%) bebés com infecção congénita eram assintomáticos ao nascimento e o posterior seguimento das crianças confirmou o seu desenvolvimento normal e a ausência de sequelas tardias (valor preditivo negativo [VPN] = 94,2%). 25 das 29 crianças infectadas foram seguidas aos 2, 3, 4, 5 e 6 anos de vida e as restantes 4 foram seguidas pelo menos durante 12 meses.

De acordo com outros trabalhos na literatura, estes achados sugerem que baixas cargas virais no líquido amniótico, colhidas no tempo apropriado (entre as 20 e as 22 semanas de gestação), são bons indicadores da inexistência de danos fetais ao nascimento e/ou de exacerbações subsequentes da infecção com o início de sequelas, tais como perda de audição e/ou atraso do desenvolvimento psicomotor.

Cargas virais elevadas podem estar associadas com infecção congénita sintomática e/ou assintomática. De facto, a correlação entre a carga viral de CMV no líquido amniótico e as consequências fetais/neonatais não pode ser demonstrada. Lazzarotto T (2010).

Estudos acerca do diagnóstico pré-natal da infecção por CMV demonstraram que, actualmente, não existe nenhum exame para a detecção do vírus, ou dos seus componentes, no sangue fetal, suficientemente sensível para melhorar o actual diagnóstico pré-natal da transmissão intrauterina do vírus. O valor prognóstico da viremia fetal, da carga viral e/ou dos níveis de IgM específica tem sido evocado, contudo estes dados continuam controversos. Benoist G, et al (2008).

Em conclusão, resultados negativos de testes de diagnóstico pré-natal invasivos podem excluir uma infecção por CMV em quase 100% dos casos. Este facto desencoraja os pais a pedirem a interrupção da gravidez em casos de infecção primária e tranquiliza a mãe com a evolução da gravidez. Resultados tranquilizantes são também obtidos quando quantidades mínimas de vírus são encontradas no líquido amniótico, visto que os recém-nascidos são infectados, contudo assintomáticos ao nascimento e adequadamente seguidos. Por outro lado,

se os testes invasivos tiverem resultados positivos e se houver uma elevada probabilidade de existirem lesões fetais (anomalias observadas por ecografia e elevada carga viral no líquido amniótico), o feto será, muito provavelmente, sintomático. Benoist G, et al (2008).

5.3. Diagnóstico da infecção no recém-nascido

Após o nascimento é essencial o uso de testes apropriados para o diagnóstico da infecção congénita por CMV. O gold standart para o diagnóstico de infecção congénita em recém-nascidos é o isolamento do vírus na urina e/ou saliva durante as duas primeiras semanas de vida. A PCR da urina em tempo real corresponde a um método de diagnóstico de infecção congénita por CMV rápido, eficaz e seguro. Lazzarotto T (2010).

A detecção de IgM específica no soro do recém-nascido também revela infecção congénita, contudo os anticorpos IgM estão presentes em apenas 20 a 70% dos bebés infectados. Revello MG, Gerna G (2002). Após duas semanas de vida, os testes serológicos e virais não distinguem a infecção pré-natal da perinatal e o diagnóstico de infecção congénita pode, apenas, ser suspeito com base na clínica. Lazzarotto T (2010).

A determinação do DNA viral através de PCR do sangue da criança ao nascimento, parece ser tão sensível e específico quanto a efectuada na urina, para o diagnóstico da infecção congénita por CMV. Lanari M, et al (2006). Dados interessantes foram recentemente obtidos através da pesquisa do genoma viral por PCR no sangue adsorvido em placas de Guthrie colectado ao nascer para rastreio neonatal. Barbi M, et al (2006). Contudo, estes testes virológicos são efectuados de forma altamente delicada devido à complexidade dos processos de extracção e de purificação. Estes testes oferecem apenas uma confirmação retrospectiva da infecção congénita em determinados casos com uma forte suspeita clínica, não podendo ser utilizados como um teste de diagnóstico de infecção congénita por CMV.

Se o isolamento do vírus (e/ou o PCR em tempo real) na urina der um resultado positivo, são monitorizados vários parâmetros clínicos, laboratoriais e instrumentais nos bebés

infectados durante as semanas subsequentes, para posterior classificação dos recém-nascidos em sintomáticos ou assintomáticos. Se o isolamento do vírus (e/ou o PCR em tempo real) tiver um resultado negativo, o bebé é considerado não infectado e não são necessárias mais investigações.

Todos os bebés infectados devem ser vigiados aos 1, 3, 6 e 12 meses de vida e anualmente a partir dos 12 meses até à idade escolar. O modelo de vigilância inclui: (i) avaliação física, neurológica e antropométrica; (ii) avaliação do neurodesenvolvimento; (iii) avaliação da resposta medular auditiva; (iv) observação do fundo ocular; (v) recolha de amostra sanguínea para testes laboratoriais (hemograma completo com plaquetas, transaminases, bilirrubina (directa e indirecta) e carga de DNA do CMV); (vi) recolha de amostra urinária para isolamento do vírus e determinação da carga viral por PCR em tempo real (Fig. 2).

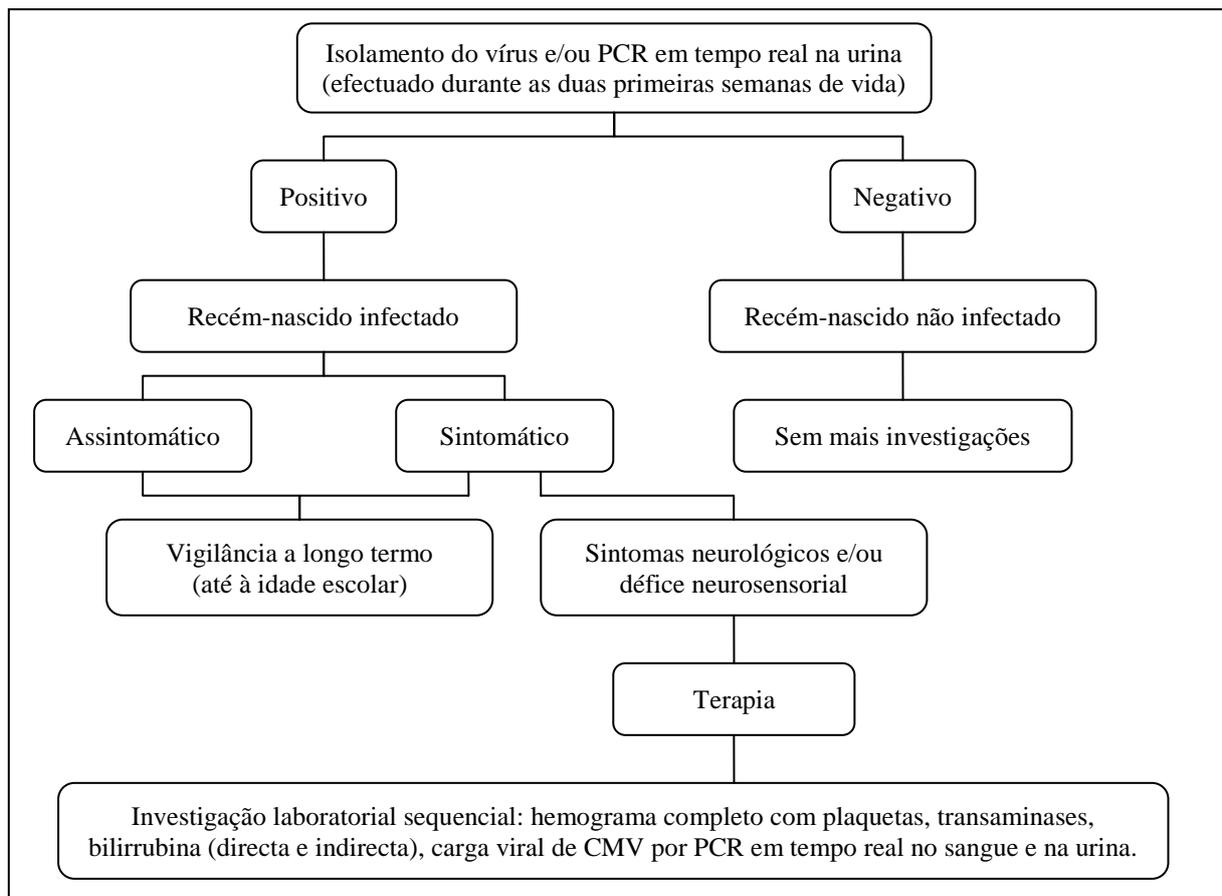


Fig. 1 - Vigilância pósnatal. In Lazzarotto T (2010).

Nestes últimos anos, um dos tópicos mais discutidos acerca da infecção congénita por CMV tem sido a capacidade de prever a evolução da infecção, o mais corretamente possível, no período neonatal. Isto traria uma série de vantagens, incluindo o aconselhamento familiar apropriado e a implementação de intervenções adequadas aos bebés com alto risco de deficiência. Localizar marcadores de prognóstico fiáveis de uma evolução favorável da criança iria diminuir os níveis de ansiedade sentidos pelos pais. Os pais poderiam ainda, ser estratificados em termos de risco de lesões neurológicas, de forma a aprimorar o tratamento, como por exemplo a terapêutica antiviral, de forma a melhorar o prognóstico. O factor de risco mais forte para a perda de audição tardia foi a presença de sintomatologia relacionada com a infecção por CMV ao nascimento, contudo, muitas crianças assintomáticas ao nascer vieram também a desenvolver perda da audição. Lazzarotto T (2010).

Obtivemos resultados encorajadores neste aspecto, ao estudarmos a carga de DNA de CMV presente no sangue de crianças, colhido durante o primeiro mês de vida. Uma baixa carga viral detectada pelo teste de antigenemia pp65 e por PCR quantitativa foi altamente predictiva da ausência de sequelas. Lanari M, et al (2006). Recentemente, Rosenthal et al confirmaram que uma baixa DNAemia na primeira infância, expressa por baixas quantidades de vírus no sangue, é altamente predictiva da ausência de disfunção auditiva. Rosenthal LS, et al (2009).

6. Orientação

Os testes de confirmação da infecção e uma boa interpretação dos resultados devem seleccionar as grávidas em alto-risco de transmitirem a infecção ao feto com o consequente dano fetal. Um correcto estudo acerca do tipo de infecção, das suas taxas de transmissão ao feto e da probabilidade de ocorrência de danos fetais (e sua severidade), permite uma orientação ajustada a cada caso. Dado o elevado risco de transmissão mãe-filho e de dano

fetal, o diagnóstico prenatal está recomendado a mulheres com infecção primária por CMV contraída na primeira metade da gravidez (documentada através da seroconversão dos anticorpos e dos testes serológicos específicos) e em casos de anomalias fetais sugestivas de infecção por CMV (Fig. 2). Lazzarotto T (2010).

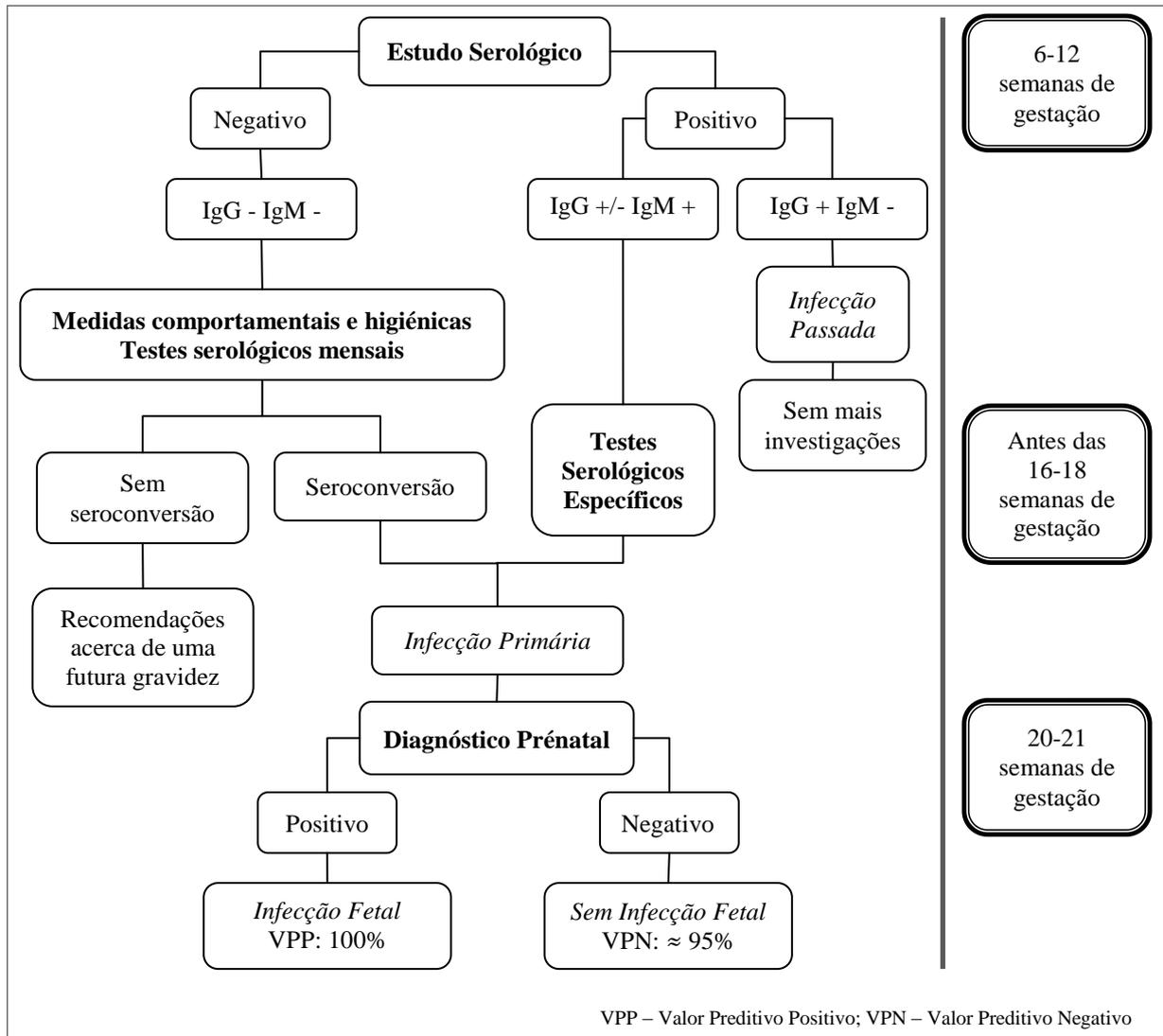


Fig. 2 - Vigilância pré-natal. In Lazzarotto T (2010).

A correcta interpretação dos testes serológicos específicos (teste de avididade da IgG e do *Western blot* para pesquisa da IgM) efectuada pelos laboratórios de referência nas grávidas em risco de transmissão vertical, seguida de um aconselhamento apropriado por um médico especialista, corresponde a uma importante ferramenta para evitar interrupções da gravidez

desnecessárias. Guerra et al presumem que o número de abortos decresceu 73%. Guerra B, et al (2007).

Um dos primeiros passos a tomar, ao nível da saúde pública, de forma a difundir a informação sobre esta doença e sua prevenção é rastrear todos os recém-nascidos para a infecção congénita por CMV. Esta acção iria trazer “à tona” os milhares de recém-nascidos infectados, e conseqüentemente a consciencialização da actual situação a toda a comunidade, obrigando-a a agir de acordo com as necessidades. Será importante implementar medidas simples, mas de elevado valor, para a prevenção da infecção, bem como obter uma melhor e mais precoce acessibilidade ao seguimento e vigilância do desenvolvimento neuro-sensorial das crianças infectadas, um apoio diferenciado ao nível de programas de aprendizagem para crianças com necessidades especiais na fala e linguagem, e, claro está, um tratamento eficaz e seguro contra esta infecção. Demmler-Harrison, GJ (2009).

O segundo passo lógico a tomar é efectuar o rastreio prenatal de rotina desta infecção através da pesquisa de IgG anti-CMV em todas as mulheres grávidas. Esta acção viria a aumentar o conhecimento das futuras mães acerca da infecção por CMV e das suas medidas preventivas, nem que fosse pelo simples do médico comunicar e discutir os resultados obtidos com as grávidas durante as suas consultas pré-natais. Griffiths P (2002). As grávidas mais vulneráveis à infecção por CMV, principalmente aquelas seronegativas, devem ser alertadas para as principais fontes de infecção por CMV e para três medidas higiénicas simples que devem adoptar com o intuito de prevenir a infecção por CMV durante a gravidez: (1) não beijar crianças pequenas na face e/ou na boca; (2) não partilhar comida, bebidas ou utensílios com as mesmas; (3) lavar as mãos cuidadosamente após trocar a fralda da criança e/ou limpar a sua saliva ou as suas secreções nasais. Estudos efectuados com mulheres em idade fértil vieram a demonstrar que aquelas que têm um contacto mais próximo com crianças pequenas, quer seja na família, quer seja no seu local de trabalho, têm um risco aumentado para vir a

contrair infecção pelo CMV, uma vez que as crianças poderão ser portadoras silenciosas do vírus. Harvey J, Dennis CL (2008). Acerca desta temática será de salientar que as crianças que frequentam infantários, ou instituições nas quais contactem com um largo número de outras crianças, adquirem infecções por CMV com mais frequência do que as crianças que tenham um contacto mais restricto com outras crianças. Uma vez infectadas, as crianças com menos de 2 anos de idade, apresentam o vírus na urina e na saliva por um período de 6 a 42 meses (média de 18 meses). Marshall BC, Adler SP (2009). A taxa de transmissão do CMV destas crianças para uma mãe susceptível é de aproximadamente 50% por ano. Adler SP, Finney JW, et al (2004). Uma vez que muitas das mães que possuem crianças de tenra idade, as quais frequentam o infantário, planeiam ter um segundo filho, é necessário que estas tenham cuidados preventivos adicionais, de forma a diminuir o risco de transmissão da infecção. Marshall BC e Adler SP publicaram no seu estudo que, nos Estados Unidos, ao longo de um período de 2 anos, no mínimo 31 000 mulheres grávidas estarão expostas ao CMV a partir de uma criança infectada, e destas, sem os cuidados higiénicos necessários, cerca de metade virão a ser infectadas durante a gravidez. Marshall BC, Adler SP (2009).

Alguns obstetras defendem que o rastreio da infecção por CMV durante a gravidez não deve ser efectuado por rotina, de forma a não causar ansiedade e preocupação por entre as mulheres grávidas. Outros não alertam as grávidas para os comportamentos de risco e para as principais fontes de infecção por CMV. Mas será esta a atitude correcta a tomar? Ross D, et al (2008).

Como podemos observar, quer sim se realize o rastreio da infecção por CMV durante a gravidez e/ou se preste informação à grávida relativamente a esta infecção, quer não se efectue um nem o outro, existem aspectos a favor e contra cada uma das posições tomadas. De facto, é verdade que a realização do rastreio da infecção e/ou o alerta das grávidas para a possível ocorrência da infecção pode ser fonte de ansiedade e de preocupação para a mulher.

Contudo, a não informação da grávida relativamente a esta infecção e/ou o não rastreio da infecção durante a gravidez, pode, por sua vez, vir a causar sentimentos de culpa, de injustiça e/ou de depressão, entre outros, na mãe que deu à luz uma criança infectada e que após uma breve pesquisa descobre que poderia ter contribuído para prevenir essa infecção e consequentemente a doença no seu filho e/ou ter acesso a um diagnóstico pré-natal com a possibilidade de realização de uma interrupção voluntária da gravidez atempadamente. Demmler-Harrison, GJ (2009).

Cahill et al publicaram um estudo no qual comparam três estratégias de rastreio da infecção primária por CMV nas mulheres grávidas, com a intenção de tratar as infectadas com Ig anti-CMV intravenosa, em termos de custo-efectividade. As estratégias de rastreio foram as seguintes: (1) rastrear todas as mulheres, (2) rastrear as mulheres com factores de risco para a infecção por CMV e (3) rastrear as mulheres que apresentem achados ecográficos consistentes com infecção por CMV. Neste estudo foi ainda incluído um quarto grupo de grávidas, as quais não efectuaram qualquer rastreio ou tratamento, de forma a existir um grupo de controlo. Através deste estudo foi possível concluir que, considerando a existência de uma eficaz técnica diagnóstica das grávidas com infecção primária por CMV e a existência de benefício na administração de Ig anti-CMV intravenosa às mulheres infectadas (com base no estudo de Nigro G, et al (2005)), o rastreio universal de todas as mulheres correspondia à estratégia mais custo-efectiva. Apesar do aparente benefício do rastreio universal para a infecção primária por CMV durante a gravidez, mais estudos devem ser efectuados de forma a corroborar estes pressupostos. Cahill AG, et al (2009).

Claro está que este estudo tem várias críticas. A primeira diz respeito ao facto de se basear em estudos anteriores, pressupondo a existência de uma técnica diagnóstica com elevada especificidade e sensibilidade para a deteção das grávidas com infecção primária por CMV. Neste caso concreto, essa técnica diz respeito ao doseamento de IgM e de IgG,

aproximadamente, às 20 semanas de gestação, bem como ao teste de avidéz das IgG, quando necessário. É importante denotar que um doseamento negativo de IgM às 20 semanas de gestação não exclui uma infecção primária no início da gravidez. Uma possível solução seria efectuar os doseamentos mensalmente de forma a detectar a seroconversão atempadamente. O doseamento mensal tem outras vantagens, tais como a possibilidade de administração da Ig anti-CMV intravenosa, o mais precocemente possível, de forma a tratar a infecção placentar e/ou fetal o mais precocemente possível. Em contrapartida, esta estratégia teria também as suas desvantagens, de entre as quais se destaca o aumento dos custos económicos com o encurtamento da periodicidade. Como tal, mais estudos serão necessários para analisar a relação de custo-efectividade desta nova estratégia e para corroborarem ou pelo contrário refutarem estes pressupostos. Uma segunda crítica refere-se ao facto deste estudo basear-se também no aparente benefício com a administração da Ig anti-CMV intravenosa, publicado no estudo de Nigro G, et al (2005).

7. Tratamento

7.1. Tratamento pré-natal contra a infecção por CMV

Actualmente, não existe um tratamento aprovado para a infecção congénita por CMV. Agrawal P, Gillham J (2009). Estudos publicados sugerem que o tratamento materno com Ig anti-CMV intravenosa após a infecção primária por CMV pode diminuir a transmissão vertical e conseqüentemente a morbi-mortalidade. Nigro G, et al (2005). A falta de tratamento pré-natal contra a infecção por CMV conduz, habitualmente, à interrupção da gravidez, sendo esta a opção normalmente oferecida quando se identificam fetos afectados ou infectados através da ecografia ou da amniocentese, respectivamente. A interrupção médica voluntária da gravidez deverá ser efectuada até às 24 semanas de gestação, podendo prolongar-se esta data em casos especiais. Agrawal P, Gillham J (2009).

Estudos recentes têm-se focado na eficácia da administração preventiva de imunoglobulinas CMV (Nigro G, et al (2005)) ou de fármacos antivirais (valaciclovir) (Jacquemard F, et al (2007)) a mulheres grávidas com infecção primária, de forma a reduzir a taxa de transmissão vertical da infecção por CMV e as consequências neonatais provocadas pela mesma. Estes achados aguardam a confirmação dos estudos randomizados que se encontram a decorrer.

O primeiro estudo multicêntrico foi designado como randomizado, duplamente cego, controlado por placebo e prospectivo, para a avaliação da eficácia da administração de globulina hiperimmune específica para o CMV (Cytotect, Biotest) em grávidas com infecção primária por CMV, para a prevenção da transmissão intrauterina. Especificamente, mulheres grávidas com infecção primária por CMV confirmada entre as 5 e as 26 semanas de gestação, são randomizadas pelo “grupo Cytotect” e pelo “grupo placebo”, dentro de 6 semanas após o presumível início da infecção. O objectivo primário é determinar a eficácia da globulina hiperimmune específica para o CMV na prevenção da transmissão intrauterina. Este estudo experimental começou em 2009 em Itália e terminará em 2012. Treze centros italianos estão a participar neste projecto, incluindo duas unidades de diagnóstico para confirmação do diagnóstico e onze unidades de tratamento. Lazzarotto T (2010).

Um segundo estudo multicêntrico, designado por randomizado, duplamente cego, controlado por placebo e prospectivo, para a avaliação da eficácia do valaciclovir (o pró-fármaco oral do aciclovir) administrado, por via oral, às grávidas com infecção primária por CMV para prevenir a infecção fetal. Este estudo experimental começou em 2009 em França, sendo coordenado pela Universidade de Paris. Jacquemard F, et al (2007).

7.2. Tratamento pós-natal contra a infecção por CMV

Ensaio clínico randomizado mostrou que o tratamento neonatal precoce confere benefícios aos recém-nascidos com infecção congênita por CMV. Kimberlin D, Acosta E, et al (2008).

Estudos anteriores acerca do tratamento de crianças com infecção sintomática por CMV, o qual envolveu a administração intravenosa de ganciclovir (6mg/kg de peso corporal, de 12 em 12 horas) durante 6 semanas, demonstraram benefícios a nível virológico e clínico. Especificamente, crianças com infecção congênita por CMV sintomática, envolvendo o sistema nervoso central, as quais foram tratadas com ganciclovir intravenoso durante 6 semanas, tiveram uma menor taxa de perda de audição comparativamente às crianças não tratadas. Kimberlin D, Lin CY, et al (2003). Valganciclovir, o pró-fármaco oral do ganciclovir, tem a vantagem de não necessitar de um acesso intravenoso para a sua administração.

Recentemente, Kimberlin et al demonstraram que em recém-nascidos com infecção congênita por CMV sintomática a solução oral de valganciclovir proporciona concentrações plasmáticas de ganciclovir comparáveis com aquelas atingidas através da administração de ganciclovir intravenoso. Kimberlin D, Acosta E, et al (2008).

A fase 3 de um estudo randomizado, cego e controlado por placebo, de 6 semanas versus 6 meses de terapia oral com valganciclovir em crianças com infecção congênita por CMV sintomática, coordenada pela Universidade de Alabama, iniciou-se no ano passado nos EUA (CASG 12 – um estudo multicêntrico, prospectivo e internacional). Lazzarotto T (2010).

8. Vacina

Estudos acerca da vacinação profilática têm sugerido que a prevenção da transmissão da infecção à descendência, em mulheres previamente “não-imunes”, pode ser eficaz. Pass RF, Zhang C, et al (2009). Contudo, dados provenientes de estudos efectuados numa população

materna com alta seroprevalência para o CMV têm demonstrado que a infecção intrauterina, e consequente doença, ocorre, não infrequentemente, na descendência de mulheres previamente “imunes”, as chamadas de infecções não-primárias. Posto isto, a imunidade preconcepcional contra o CMV oferece apenas uma protecção parcial contra a infecção congénita e, em populações maternas com elevada seroprevalência para o CMV, a maioria das infecções congénitas por este vírus são infecções não-primárias. Os mecanismos propostos para justificar as infecções não-primárias incluem a reactivação de uma infecção pré-existente ou a reinfeção por novas estirpes (serotipos) de CMV. A hipótese de reinfeção por novas estirpes, pressupõe a existência de uma resposta imunitária específica de cada estirpe (serotipo) de CMV, a qual pode ser um dos maiores desafios para o desenvolvimento de uma vacina eficaz e segura na prevenção da infecção congénita por CMV. Mussi-Pinhata MM, et al (2009).

O desenvolvimento de uma vacina contra o CMV é uma prioridade *major*. De facto, quando o *Institute of Medicine* fez uma revisão acerca das prioridades no desenvolvimento de vacinas, a vacina contra o CMV foi dada como a mais alta prioridade em termos de custos económicos. Apesar de os primeiros estudos clínicos acerca da vacina contra o CMV terem sido efectuados à mais de 30 anos, a vacina para a prevenção desta infecção ainda não se encontra disponível. Abordagens à vacina têm incluído vacinas vivas atenuadas, vacinas inactivas ou componentes destas, vacinas de DNA e vacinas de vectores. Arvin AM, et al (2004). A primeira vacina disponível contra o CMV, a vacina Towne, é uma vacina viva atenuada que previne a doença por CMV em receptores de transplante renal seronegativos, mas não previne a infecção nestes pacientes nem em pais de crianças infectadas por CMV. O desenvolvimento de vacinas vivas atenuadas contra o CMV é problemático devido às preocupações existentes com a sua segurança a longo prazo. Bernstein DI, et al (2009).

Nos anos de 1990s, uma vacina baseada na glicoproteína B (gB) do envelope do CMV, juntamente com o adjuvante MF59, entraram em ensaios clínicos, os quais demonstraram que a vacina era imunogénica e tinha um perfil aceitável de efeitos adversos. Mitchell DK, et al (2002). A glicoproteína B é um importante alvo para anticorpos neutralizantes e epitopos chave para a neutralização do vírus estão contidos em regiões conservadas da gB.

Em 2009, Pass et al publicaram os primeiros resultados da fase 2 destes ensaios clínicos. As doses (aos 0, 1 e 6 meses) da vacina contra o CMV ou do placebo foram administradas a mulheres seronegativas para CMV em idade fértil que tinham uma alta taxa de incidência de infecção por CMV, de forma a testar a eficácia da vacina contendo gB de CMV e a aumentar o conhecimento acerca da segurança da mesma. A prevenção da infecção por CMV e de suas sequelas é o principal objectivo da vacina. A análise Kaplan-Meier mostrou que o grupo da vacina tinha um menor risco de contrair a infecção num período de 42 meses comparativamente ao grupo placebo ($P=0,02$). A eficácia da vacina era de 50% (intervalo de confiança a 95%, 7 a 73) com base nas taxas de infecção por 100 pessoas por ano. Os autores concluíram que a vacina contendo gB do envelope de CMV tinha o potencial de reduzir a incidência da infecção materna e congénita por CMV, contudo mais estudos, como por exemplo os de fase 3, são necessários para confirmar a eficácia da vacina. Pass RF, Zhang C, et al (2009).

Outra vacina que tem sido avaliada quanto à sua eficácia é a vacina de replicação alphavirus. Um estudo recente mostrou que esta vacina é segura e induz anticorpos neutralizantes e resposta imunológica celular contra os antígenos de CMV, os quais são importantes alvos para a imunidade protectora. Bernstein DI, et al (2009).

As principais dificuldades perante a formulação de uma vacina, eficaz e segura, contra o CMV advêm da existência de múltiplas estirpes de CMV e do facto do CMV ser um vírus complexo com um largo número de proteínas imunogénicas e vários genes que codificam

productos com o potencial de interferirem com a resposta imunológica do hospedeiro. Vários estudos corroboram estes dados ao demonstrarem que pessoas previamente infectadas pelo CMV, podem readquirir novas infecções com diferentes estirpes deste vírus. Boppana SB, et al (2001).

9. Referências

1. Adler SP, Finney JW, et al (2004). Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *J Pediatr*; 145: 485-491.
2. Agrawal P, Gillham J (2009). Fetal infection: a pragmatic approach to recognition and management. *Obstet Gynecol Reprod Med*; 20: 22-26.
3. Arvin AM, et al (2004). Vaccine development to prevent cytomegalovirus disease: report from the National Vaccine Advisory Committee. *Clin Infect Dis*; 39: 233-239.
4. Barbi M, et al (2006). Diagnosis of congenital CMV infection via dried blood spots. *Rev Med Virol*; 16: 385-392.
5. Benoist G, et al (2008). The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *Br J Obstet Gynecol*; 115: 823-829.
6. Bernstein DI, et al (2009). Randomized, double-blind, phase 1 trial of a replicon vaccine for cytomegalovirus in CMV seronegative adult volunteers. *Vaccine*; 28: 484-493.
7. Boppana SB, et al (2001). Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J med*; 344: 1366-1371.
8. Cahill AG, et al (2009). Screening and treating for primary cytomegalovirus infection in pregnancy: where do we stand? A decision-analytic and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol*; 201: 466.e1-466.e7.
9. Coll O, et al (2009). Guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med*; 37: 433-445.
10. Dahle AJ, et al (2000). Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol*; 11: 283-290.

11. Demmler-Harrison GJ (2009). Congenital cytomegalovirus: public health action towards awareness, prevention, and treatment. *J Clin Virol*; 46: S1-S5.
12. Enders G, et al (2001). Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn*; 21: 362-377.
13. Gabrielli L, et al (2009). Histological findings in foetuses congenitally infected by cytomegalovirus. *J Clin Virol*; 46: S16-S21.
14. Griffiths P (2002). Strategies to prevent CMV infection in the neonate. *Semin Neonatol*; 7: 293-299.
15. Grosse S, et al (2008). Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol*; 41: 57-62.
16. Guerra B, et al (2007). Impact of diagnostic and confirmatory tests and prenatal counseling on the rate of pregnancy termination among women with positive cytomegalovirus immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol*; 196: 221.e1-221.e6.
17. Harvey J, Dennis CL (2008). Hygiene interventions for prevention of cytomegalovirus infection among childbearing women: systematic review. *J Adv Nurs*; 63: 440-450.
18. Jacquemard F, et al (2007). Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *Br J Obstet Gynecol*; 114: 1113-1121.
19. Kenneson A, Cannon MJ (2007). Review and metaanalyses of epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*; 17: 253-276.
20. Kimberlin D, Acosta E, et al (2008). Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis*; 197: 836-845.

21. Kimberlin D, Lin CY, et al (2003). Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*; 143: 16-25.
22. Lanari M, et al (2006). Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatr*; 117: e76-e83.
23. Lazzarotto T (2010). The Best Practices for Screening, Monitoring, and Diagnosis of Cytomegalovirus Disease. *Clin Microbiol Newsl* 32: 1-15.
24. Lazzarotto T, Guerra B, et al (2008). New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*; 41: 192-197.
25. Lazzarotto T, Varani S, et al (2000). Maternal IgG avidity and IgM detected by blot as diagnostic tools to identify pregnant women at risk of transmitting cytomegalovirus. *Viral Immunol*; 13: 137-141.
26. Lilleri D, et al (2007). Development of human cytomegalovirus-specific T cell immunity during primary infection of pregnant women and its correlation with virus transmission to the fetus. *J Infect Dis*; 195: 1062-1070.
27. Macé M, et al (2004). A serological testing algorithm for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. *Prenat Diagn*; 24: 861-863.
28. Marshall BC, Adler SP (2009). The frequency of pregnancy and exposure to cytomegalovirus infections among women with a young child in day care. *Am J Obstet Gynecol*; 200: 163.e1-163.e5.
29. Mitchell DK, et al (2002). Immunogenicity of a recombinant human cytomegalovirus (CMV) gB vaccine in seronegative toddlers. *Pediatr Infect Dis J*; 21: 133-138.

30. Mussi-Pinhata MM, et al (2009). Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in highly seroimmune population. *Clin Infect Dis*; 40: 522-528.
31. Nanal R, et al (2003). A classification of pregnancy losses after invasive prenatal diagnostic procedures: an approach to allow comparison of units with a different case mix. *Prenat Diagn*; 23: 488-492.
32. Nigro G, et al (2005). Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*; 353: 1350-1362.
33. Pass RF, et al (2006). Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol*; 35: 216-220.
34. Pass RF, Zhang C, et al (2009). Vaccine Prevention of Maternal Cytomegalovirus Infection. *N Engl J Med*; 360: 1191-1199.
35. Revello MG, Gerna G (2002). Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev*; 15: 680-715.
36. Rosenthal LS, et al (2009). Cytomegalovirus shedding and delayed sensorineural hearing loss: results from longitudinal follow-up of children with congenital infection. *Pediatr Infect Dis J*; 28: 515-520.
37. Ross D, et al (2008). Women's knowledge of congenital cytomegalovirus: results from the 2005 Health Styles survey. *J Womens Health (Larchmt)*; 17: 849-858.
38. Simonazzi G, Guerra B, Bonasoni P, et al (2010). Fetal cerebral periventricular halo at midgestation: an ultrasound finding suggestive of fetal cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*; 202: 1.e1-1.e5.
39. Whitley RJ (2004). Congenital cytomegalovirus infection: epidemiology and treatment. *Adv Exp Med Biol*; 549: 155-60.

40. Yamamoto AY, et al (2010). Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population. *Am J Obstet Gynecol*; 202: 297.e1-297.e8.

Índice

RESUMO	1
1. INTRODUÇÃO	2
2. FISIOPATOLOGIA	3
3. INFECÇÃO CONGÊNITA POR CMV	5
4. PREVENÇÃO	7
5. DIAGNÓSTICO	8
5.1. <i>DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO MATERNA</i>	8
a) <i>Testes Serológicos</i>	9
b) <i>Testes Virais</i>	11
c) <i>Testes Imunológicos</i>	12
5.2. <i>DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO FETAL</i>	12
5.3. <i>DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO NO RECÉM-NASCIDO</i>	16
6. ORIENTAÇÃO	18
7. TRATAMENTO	23
7.1. <i>TRATAMENTO PRÉ-NATAL CONTRA A INFECÇÃO POR CMV</i>	23
7.2. <i>TRATAMENTO PÓS-NATAL CONTRA A INFECÇÃO POR CMV</i>	24
8. VACINA	25
9. REFERÊNCIAS	29