



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ADELAIDE CATARINA CAMPOS BARBOSA

***Infeção por citomegalovírus na gravidez: mudança
de perspetiva com o uso do Valaciclovir?***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA ANA LUÍSA FIALHO AMARAL DE AREIA
DOUTORA DORA CATARINA COIMBRA ANTUNES

NOVEMBRO/2022

Infeção por citomegalovírus na gravidez: mudança de perspetiva com o uso do Valaciclovir?

Adelaide Catarina Campos Barbosa MSc¹; Dora Catarina Coimbra Antunes, MD^{1,2}; Ana Luísa Fialho Amaral de Areia, MD, PhD^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (FMUC), Coimbra, Portugal.

² Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal.

Índice

Índice	3
Acrónimos e abreviaturas	4
Lista de figuras.....	5
Lista de tabelas.....	5
Resumo.....	6
Abstract	8
Introdução.....	10
Metodologia.....	13
Resultados.....	14
I. Infecção por Citomegalovírus na gravidez.....	14
1. Citomegalovírus.....	14
2. Diagnóstico de infecção por CMV.....	15
3. Complicações obstétricas e neonatais.....	20
II. Opções terapêuticas.....	20
1. Antivirais.....	22
2. Imunoglobulina Humana Hiperimune	26
III. Prevenção da infecção por CMV	28
1. Prevenção primária	29
2. Prevenção secundária	30
3. Prevenção terciária	32
IV. Custos económicos.....	33
Discussão	34
Conclusão.....	37
Agradecimentos.....	38
Referências bibliográficas	39
Anexos	i
I. Fluxograma de pesquisa e seleção de artigos.....	i

Acrónimos e abreviaturas

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

CMV – Citomegalovírus

EMA – Agência Europeia do Medicamento

FDA – *Food and Drug Administration*

GGT – Gama-glutamil transpeptidase

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

IHH – Imunoglobulina Humana Hiperimune

INP – Infecção não primária

IP – Infecção primária

PCR - *Polymerase Chain Reaction*

RCM – Resumo das Características do Medicamento

VHS – Vírus *herpes simplex*

VVZ – Vírus *varicella zoster*

Lista de figuras

Figura 1: <i>Características cerebrais da infecção fetal por CMV</i>	18
Figura 2: <i>Características extracerebrais da infecção fetal por CMV</i>	19
Figura 3: <i>Níveis de prevenção para a infecção por CMV</i>	29

Lista de tabelas

Tabela 1: <i>Taxas de transmissão vertical e consequências fetais e neonatais</i>	15
Tabela 2: <i>Caracterização e principais resultados dos estudos relativos ao uso de Valaciclovir na prevenção e tratamento da infecção materno-fetal por CMV</i>	24

Resumo

O citomegalovírus (CMV) é um vírus ubíquo e um importante agente patogénico em grávidas e imunocomprometidos. Afeta cerca de 0,5 a 1% dos nascidos vivos e é responsável pela maioria das infeções virais congénitas (1–3). A prevalência da infeção congénita por CMV, em Portugal, situa-se em torno dos 0,7% (4–7). Cerca de 90% das crianças infetadas são assintomáticas ao nascimento, enquanto os restantes 10% apresentarão um quadro clínico sintomático (8).

A infeção congénita por CMV ocorre quando uma mulher grávida é infetada por este vírus pela primeira vez durante a gravidez (infeção primária) ou no contexto de uma reativação de uma infeção anterior ou uma reinfeção por outra espécie de CMV diferente (infeção não primária) (9). A taxa de transmissão vertical da mãe para o feto é de cerca de 30-35% nas infeções primárias e de 1% nas infeções não primárias (1,8).

A infeção por este vírus acarreta várias complicações na gravidez, destacando-se a perda fetal, a restrição do crescimento fetal, oligoâmnios ou polihidrâmnios, assim como anomalias a nível placentário. Após o parto, o recém-nascido pode apresentar perda auditiva, hidrocefalia, microcefalia, coriorretinite e outras alterações como hepatoesplenomegalia, petéquias ou icterícia (8,10).

Atualmente, em Portugal, não existe rastreio para a infeção por CMV na gravidez, uma vez que não dispomos de um tratamento aprovado e disponível para a infeção materno-fetal.

O Valaciclovir é um fármaco antiviral que atua na DNA polimerase do CMV, sendo já utilizado na profilaxia da infeção em doentes imunocomprometidos após transplante de órgãos sólidos. Nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado benefício na utilização de Valaciclovir, tanto na prevenção como no tratamento de grávidas infetadas com CMV (1,11,12).

Assim, o objetivo deste trabalho é avaliar o efeito do Valaciclovir na infeção por CMV na gravidez, considerando as vantagens e desvantagens do enquadramento da serologia do CMV nos exames laboratoriais de rotina e a possibilidade de oferta de um tratamento médico às grávidas com infeção comprovada.

Da literatura consultada, o tratamento da infeção materna por CMV com Valaciclovir associa-se a vantagens inequívocas no que toca à diminuição da taxa de transmissão materno-fetal e diminuição da gravidade das complicações fetais e

neonatais. De igual forma, também no que respeita ao rastreio universal do CMV, a sua aplicação traz mais valias na deteção precoce da infeção e atuação para prevenção de possíveis danos.

Associadamente, importa destacar a importância do esclarecimento e informação da população quanto à infeção por CMV, realçando as principais características deste vírus, complicações associadas e adoção de estratégias preventivas que sejam acessíveis à população e de fácil implementação, como medidas educacionais e de higiene, promovendo, desta forma, a literacia em saúde.

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) is a ubiquitous virus and an important pathogenic agent in pregnant women and immunocompromised individuals. It affects about 0,5 to 1% of all newborns and it is responsible for the majority of the congenital viral infections (1–3). The prevalence of CMV congenital infection in Portugal is near 0,7% (4–7). Around 90% of infected children are asymptomatic at birth, while the remaining 10% will present a symptomatic clinical status (8).

CMV congenital infection occurs when a pregnant woman is infected by this virus for the first time during pregnancy (primary infection) or in the context of a reactivation of a previous infection or a reinfection by a different CMV species (non-primary infection) (9). The vertical transmission rate from mother to fetus is about 30-35% for primary infections and approximately 1% for non-primary infections (1,8).

This viral infection leads to several pregnancy complications like fetal loss, fetal growth restriction, oligohydramnios or polyhydramnios, and placental abnormalities. After birth, the newborn may present hearing loss, hydrocephalus, microcephalus, chorioretinitis and other anomalies such as hepatosplenomegaly, petechiae or jaundice (8,10).

Currently, in Portugal, there is no screening for the CMV infection during pregnancy since there is no approved treatment available for the maternal-fetal infection.

Valaciclovir is an antiviral drug that acts on the CMV DNA polymerase, being already used in the prophylaxis of immunosuppressed patients following solid organ transplant. In the last years, several studies have demonstrated the benefit in the use of Valaciclovir, both in the prevention as well as in the treatment of infected pregnant women with CMV (1,11,12).

Therefore, this study aims to evaluate the effect of Valaciclovir in the CMV infection during pregnancy, considering the advantages and disadvantages of including its serology in the routine laboratory tests and the possibility of providing medical treatment for pregnant women with a confirmed infection.

According to the literature, the treatment of CMV maternal infection with Valaciclovir is associated with unequivocal advantages regarding the decrease of the maternal-fetal transmission rate and the reduction of the severity of fetal and neonatal

complications. Similarly, the application of a universal CMV screening brings added value in the early detection of the infection and prevention of foreseeable damages.

In addition, it is pivotal to highlight the importance of the population's clarification and education regarding the CMV infection, emphasizing the main characteristics of this virus, associated complications and adoption of preventative strategies that are accessible to all population and easily implementable, such as educational and hygienic measures, thus promoting the overall health literacy.

Introdução

O citomegalovírus (CMV) é um vírus da família *Herpesviridae* que afeta preferencialmente grávidas e imunocomprometidos, sendo responsável pela maioria das infecções congénitas (2). A infecção congénita por CMV tem uma prevalência de 0,5 a 1% dos nados-vivos (1,3).

Existem dois tipos de infecção durante a gravidez. A infecção primária (IP) ocorre quando existe um contacto inicial com o vírus na gravidez, enquanto a infecção não primária (INP) surge em mulheres que foram previamente infetadas com CMV antes da gestação, ocorrendo reativação da infecção prévia ou infecção por outra estirpe de CMV diferente (9).

A IP materna ocorre em 1-4 % das gestações. A taxa de transmissão vertical é de cerca de um terço nos casos de IP e de cerca de 1% nos casos de INP (1,8,13). A probabilidade de transmissão do vírus entre a grávida e o feto vai aumentando com o decorrer da gestação, sendo superior no segundo e terceiro trimestres. Pelo contrário, as complicações decorrentes da infecção por CMV são mais deletérias na fase inicial da gravidez, tornando-se, assim, imprescindível a caracterização temporal da infecção materna (1,8,10,14,15).

Existem vários fatores de risco que predispoem à infecção por CMV, nomeadamente a idade, o nível socioeconómico, o nível de escolaridade, entre outros (2).

A infecção por este vírus pode acarretar várias complicações, quer durante a gravidez, quer após o parto, nos recém-nascidos infetados. Quanto às complicações obstétricas, destacam-se a possibilidade de ocorrência de perda fetal, restrição do crescimento fetal, oligoâmnios ou polihidrâmnios, assim como anomalias a nível placentário. Relativamente às complicações neonatais, os recém-nascidos infetados podem exibir um quadro clínico compatível com perda auditiva neurosensorial, atraso no desenvolvimento, entre outros (8).

De forma a minimizar os efeitos da infecção pelo CMV, é crucial investir na sua prevenção. Uma das formas de prevenção, também designada de prevenção primária, assenta nos cuidados de higiene e de educação, acessíveis e facilmente disponíveis a toda a população (8,16). Neste sentido, é extremamente importante informar e esclarecer as grávidas acerca da infecção por CMV e das eventuais complicações

gestacionais e neonatais associadas, uma vez que grande parte desconhece a existência desta infecção e as atitudes a adotar na sua prevenção.

No âmbito da prevenção secundária, existe também a possibilidade da realização de testes serológicos que permitem avaliar a existência de infecção materna por CMV. O diagnóstico serológico tem como base três parâmetros principais: seroconversão de imunoglobulinas G (IgG), presença de anticorpos imunoglobulinas M (IgM) específicos para CMV e baixo grau de avidéz de IgG (8,10,17,18). Os testes serológicos podem ser oferecidos à grávida perante a existência de sintomas gripais, sem que haja, efetivamente, uma infecção sugestiva, ou após a realização de uma ecografia obstétrica, na qual tenham sido detetadas anomalias sugestivas de infecção como placentomegalia, calcificações dispersas, ventriculomegalia ou restrição grave e precoce do crescimento fetal (17).

No entanto, uma vez que os sintomas característicos de infecção por CMV não são específicos e que, ecograficamente, podem não ser detetadas alterações, uma avaliação precoce dos parâmetros serológicos poderia ser uma forma de prevenir a transmissão do vírus e de acautelar complicações para o feto e recém-nascido. Neste momento, não está recomendada, por rotina, a realização de testes de rastreio para pesquisa de CMV na gravidez, uma vez que não existe um tratamento aprovado no caso de se confirmar a existência de uma infecção materno-fetal.

Não obstante, estudos recentes têm demonstrado a eficácia do tratamento da infecção por CMV na gravidez. O tratamento da infecção durante a gestação tem dois objetivos principais: o primeiro será prevenir ou minimizar a transmissão materno-fetal do vírus e o segundo será tratar os fetos afetados, com o objetivo de diminuir a sintomatologia e/ou gravidade da infecção no recém-nascido. Dentro das opções terapêuticas disponíveis destacam-se os antivirais, em particular o Valaciclovir, que tem apresentado resultados muito promissores. Devido ao seu elevado perfil de segurança, este fármaco tem sido considerado o antiviral de eleição na gravidez (19). Vários estudos verificaram que a carga viral no sangue fetal diminui após o tratamento com Valaciclovir (12). Assim, para além da redução da virémia no sangue materno, também foi comprovada a diminuição do risco de transmissão vertical do CMV (11,20). Paralelamente, verificou-se que o uso de Valaciclovir aumentou a proporção de recém-nascidos assintomáticos de 43% (sem tratamento) para 82% (após tratamento com este fármaco) (21). Para além do Valaciclovir em doses elevadas (8g por dia), também a imunoglobulina humana hiperimune (IHH) foi alvo de estudo, embora os resultados não tenham sido tão auspiciosos.

Tendo em conta a sua prevalência e as repercussões que poderá apresentar na grávida e no recém-nascido, a infeção por CMV comporta inegavelmente um elevado impacto económico na saúde (22).

Com esta revisão narrativa pretende-se, à luz da evidência científica existente, averiguar se o Valaciclovir tem, efetivamente, um impacto positivo na diminuição e/ou prevenção da taxa de transmissão materno-fetal, refletindo sobre a utilidade do rastreio universal da infeção por CMV, em particular no primeiro trimestre da gravidez.

Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura sobre o papel do Valaciclovir na infecção por CMV na gravidez, recorrendo a artigos publicados na base de dados PubMed. A pesquisa foi efetuada entre maio e setembro de 2022. Foram obtidos 56 artigos utilizando as equações de pesquisa “*Valaciclovir AND pregnancy AND cytomegalovirus*”, “*Congenital cytomegalovirus AND costs AND Europe*” e “*Prevalence AND Portugal AND congenital cytomegalovirus*”. Do total de artigos encontrados, 21 foram excluídos por não estarem redigidos em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, não estarem disponíveis na sua versão completa e não conterem informações adicionais relevantes para este estudo (Anexo I – Fig.1).

Na base de dados *Clinicaltrials.gov*, foram encontrados três ensaios clínicos utilizando os termos de pesquisa “*Valaciclovir AND pregnancy AND cytomegalovirus*”, dois dos quais já concluídos e um ainda em fase de recrutamento. Dos dois ensaios concluídos, que resultaram na publicação de dois artigos, um era já duplicado da pesquisa realizada anteriormente (12) e o outro foi incluído no nosso estudo (23).

Após revisão de toda a bibliografia, foram adicionados mais 12 artigos (2,7,15,24–32), que se encontravam referenciados nos artigos previamente selecionados, considerando a sua relevância para o trabalho.

Resultados

I. Infecção por Citomegalovírus na gravidez

1. Citomegalovírus

O CMV, também denominado Herpesvírus 5, é um vírus de ácido desoxirribonucleico (ADN) que pertence à família *Herpesviridae*. Trata-se de um vírus ubiquitário e um importante agente patogénico em grávidas e imunocomprometidos, não se associando a variações sazonais (2).

O CMV é o agente etiológico responsável pela maioria das infeções virais congénitas, afetando cerca de 0,5 a 1% dos nados-vivos (1,3). Em Portugal, apesar da escassez de estudos disponíveis, a prevalência de infeção congénita por CMV ronda os 0,7% (4–7). Aproximadamente 90% dos recém-nascidos infetados são assintomáticos ao nascimento, enquanto os restantes 10% tendem a apresentar um quadro clínico compatível com perda auditiva neurossensorial e atraso no desenvolvimento (8).

A idade, a baixa classe socioeconómica, a raça não caucasiana e o contacto frequente com crianças, por exemplo em contexto escolar, são alguns dos fatores de risco descritos e associados a uma elevada prevalência de CMV (2). Outro fator de extrema importância é o desconhecimento existente nas mulheres em idade fértil acerca da infeção por CMV e respetivas complicações, implicando um papel ativo da comunidade médica na informação e esclarecimento da população e na promoção da literacia em saúde (18). Num estudo realizado com o intuito de avaliar o conhecimento das mulheres acerca do CMV e as consequências da infeção por este vírus, verificou-se que 44% das mulheres inquiridas não tinha conhecimento suficiente, podendo este ser considerado um fator de risco para adquirir a infeção durante a gravidez. De igual forma, 23% das mulheres não tinham conhecimento que a infeção por CMV poderia acarretar consequências graves para o recém-nascido (29).

A transmissão do vírus pode ocorrer direta ou indiretamente de indivíduo para indivíduo, através do contacto com urina, secreções orofaríngeas, cervicais e vaginais, sêmen, leite materno, transfusões sanguíneas ou transplante de órgãos (10,33). A grande maioria das infeções por CMV em crianças e adultos imunocompetentes é assintomática ou autolimitada. Pelo contrário, em fetos ou indivíduos imunocomprometidos, esta infeção poderá ter consequências graves (2). O vírus tem a

capacidade de atingir o organismo e replicar-se, podendo infectar vários tipos de células diferentes e permanecer latente durante vários anos.

A infecção congénita por CMV poderá ocorrer de forma primária (IP), quando uma mulher grávida é infetada por este vírus pela primeira vez durante a gestação, ou não primária (INP), no contexto de uma reativação de uma infecção anterior ou reinfeção por outra espécie de CMV diferente (9). Este vírus tem a capacidade de ultrapassar a placenta, podendo causar infecção fetal e complicações graves na gravidez. O risco de sequelas em crianças com infecção congénita por CMV não depende do tipo de infecção materna (primária ou não primária) (34).

A transmissão vertical do vírus ocorre em, aproximadamente, 30-35% das IP e em cerca de 1% das INP (1,8). Alguns estudos demonstraram um aumento da transmissão de CMV com a evolução da gravidez, no entanto as suas consequências pareceram ser mais graves nas fases mais iniciais da gestação (primeiro trimestre), sendo rara a ocorrência de patologia fetal grave no segundo e terceiro trimestres da gravidez (Tabela 1) (1,8,10,14,15). A proporção de lactentes com sequelas neurológicas foi superior no grupo em que a infecção foi adquirida no primeiro trimestre da gravidez, comparativamente aos grupos com infeções adquiridas no segundo e terceiro trimestres (16).

Tabela 1: Taxas de transmissão vertical e consequências fetais e neonatais.

	Transmissão vertical	Afeção fetal (após a transmissão)	Perda auditiva neurossensorial no recém-nascido
Pré-conceção	5,5%	-	-
Periconceção	21,0%	28,8%	-
1º Trimestre	36,8%	19,3%	22,8%
2º Trimestre	40,3%	0,9%	0,1%
3º Trimestre	66,2%	0,4%	0%

Adaptada de *Chatzakis et al.* Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 (15).

2. Diagnóstico de infeção por CMV

2.1 Diagnóstico de infeção materna por CMV

Tal como referido anteriormente, o risco de transmissão vertical da mãe para o feto difere caso se trate de uma IP ou de uma INP. De forma a diferenciar os dois tipos

de infecção, é necessário o conhecimento do *status* serológico da mulher no período pré-concepcional. Na ausência de contacto prévio com o vírus, estaremos perante uma infecção primária durante a gravidez, o que acarreta um risco mais elevado de transmissão fetal. Por outro lado, se tiver ocorrido contacto prévio com o CMV, isto significa que poderá ocorrer reativação ou reinfeção por uma espécie diferente (INP), apresentando menor risco de transmissão para o feto (10).

O diagnóstico serológico de IP por CMV tem como base três parâmetros principais: seroconversão de IgG, presença de anticorpos IgM específicos para CMV e baixo grau de avididade de IgG (8,10,17,18).

Em média, 2 a 4 semanas após uma infecção viral, é detetada a resposta aos anticorpos após a sensibilização e proliferação dos linfócitos B, que por sua vez irão produzir os anticorpos IgM, em primeira instância, e posteriormente os anticorpos IgG (cerca de duas semanas depois) (30). Para se confirmar a seroconversão de IgG, isto é, a positividade da IgG perante a sua ausência prévia, é necessária a colheita de amostras de forma sequencial. No entanto, e tendo em consideração que as amostras nem sempre são colhidas na altura devida, foram relatados vários casos de falsos-positivos.

Desta forma, a seroconversão de IgG, na ausência de outros parâmetros, não é, por si só, sugestiva de IP, requerendo testes adicionais. A presença de anticorpos IgM isoladamente também não é sugestiva de IP, uma vez que a sua existência poderá ser devida a uma INP (reativação ou reinfeção) ou a uma reatividade cruzada com outras infeções como, por exemplo, a rubéola (8). Quando ambos os anticorpos contra o CMV (IgM e IgG) são positivos, deverá realizar-se um teste de avididade das IgG, de forma a completar e confirmar o diagnóstico. Este teste baseia-se na medição da força de ligação antígeno-anticorpo e permite esclarecer a altura em que ocorreu a infecção. Um baixo índice de avididade (< 30%) está correlacionado com uma IP por CMV recente (nos últimos 3 meses), e portanto, com maior risco de infecção fetal (8). Contrariamente, um índice de avididade alto (> 60%) é altamente sugestivo de uma infecção passada (há mais de 3 meses) ou secundária (17).

Num estudo recente, 11% das grávidas apresentaram um resultado serológico errado, sendo apontado como um dos fatores de discordância a não uniformização dos *kits* entre laboratórios. Para além disto, e tendo em conta que poderão existir vários falsos-positivos e falsos-negativos, uma vez que a avaliação de apenas um parâmetro não é fiável, destaca-se a necessidade de avaliar os três parâmetros e, ainda, uma uniformização dos valores laboratoriais para um diagnóstico mais confiável (8).

Os testes serológicos para CMV (IgG e IgM específicos para este vírus e grau de avidéz de IgG) devem ser oferecidos à mulher grávida perante a existência de sintomas gripais (febre, cefaleias, fadiga) que não sejam atribuídos a nenhuma infecção específica ou quando são detetadas alterações ecográficas sugestivas de infecção por CMV (17).

2.2 Diagnóstico de infecção fetal por CMV

A possibilidade de transmissão do CMV da mãe para o feto deverá ser investigada recorrendo a técnicas e metodologias no âmbito do diagnóstico pré-natal. Poderá ser realizada através de métodos não invasivos como a ecografia obstétrica ou a ressonância magnética fetal, ou através de métodos invasivos como a amniocentese, cordocentese e/ou biópsia das vilosidades coriônicas (10).

Métodos não invasivos

Ecografia obstétrica

Os achados ecográficos sugestivos de infecção fetal por CMV poderão ser categorizados em cerebrais ou extracerebrais.

1. Achados cerebrais

As lesões cerebrais desenvolvem-se após infecção materno-fetal por CMV no primeiro trimestre da gravidez. Podem ocorrer isoladamente ou em associação, sob a forma de ventriculomegalia ligeira a moderada (<15 mm) (Fig. 1A), calcificações parenquimatosas (Fig. 1B), quistos subependimários (Fig. 1C), calcificação dos vasos lenticuloestriados (Fig. 1D) ou septação do corno posterior do ventrículo lateral (Fig. 1E). Quando estes achados são detetados isoladamente, o prognóstico será mais favorável, com maior probabilidade de termos um recém-nascido assintomático, podendo apresentar ou desenvolver perda auditiva neurosensorial.

A gravidade das lesões cerebrais está relacionada com alguns achados ecográficos no segundo trimestre da gravidez, nomeadamente ventriculomegalia grave e progressiva (>20 mm) e sinais de ventriculite como hiperecogenicidade periventricular e presença de bordos ventriculares espessos e irregulares (Fig. 1F e G). No terceiro trimestre, a existência de espaços pericerebrais aumentados é sugestiva de microencefalia (10,16,35,36).

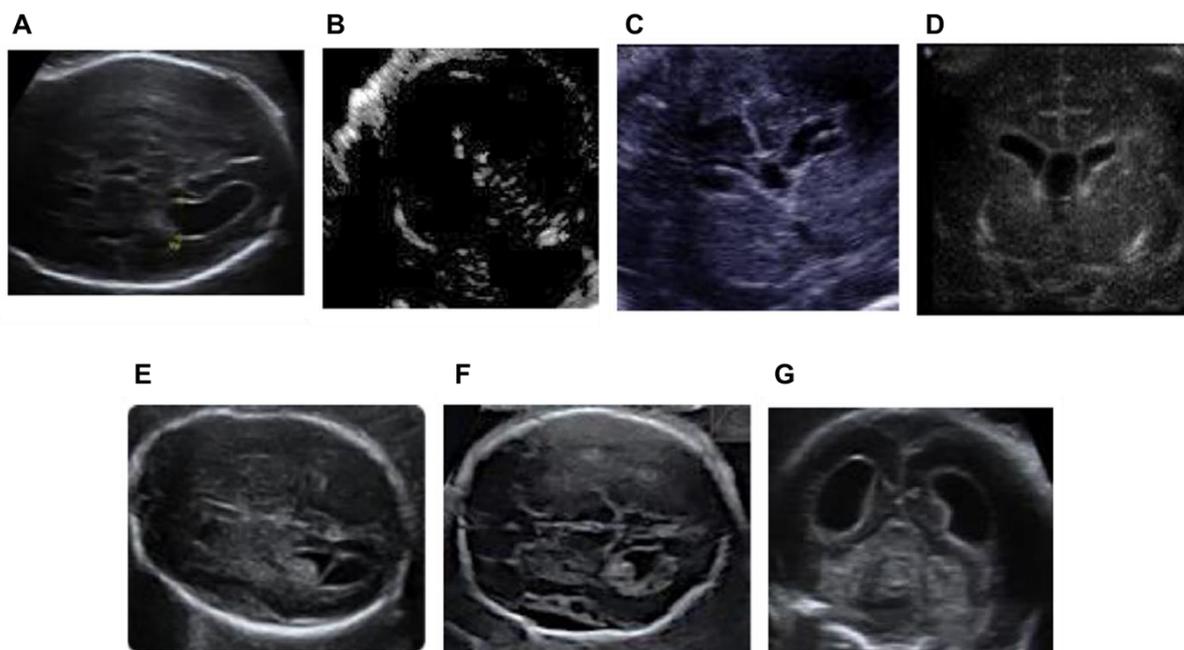


Figura 1: Características cerebrais da infecção fetal por CMV. **A:** Ventriculomegalia ligeira; **B:** Calcificações parenquimatosas; **C:** Quistos subependimários bilaterais; **D:** Calcificação dos vasos lenticuloestriados; **E:** Septação do corno posterior do ventrículo lateral; **F e G:** Bordos hiperecogénicos dos ventrículos laterais e fissura Sílvica. Adaptado de Leruez-Ville. Cytomegalovirus infection during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2020.

2. Achados extracerebrais

Os achados extracerebrais tornam-se mais evidentes com a progressão da infecção por CMV. De forma geral, ocorre crescimento de alguns órgãos como o fígado, o baço e a placenta (Fig. 2A, B e D). No caso da placenta, esta poderá apresentar-se heterogénea e espessada (>40 mm), traduzindo fenómenos de placentite. A hepatoesplenomegalia associada poderá condicionar uma compressão gástrica, levando a um polihidrâmnios ligeiro. Por outro lado, poderá ocorrer invasão renal, com nefrite e conseqüente oligoâmnios transitório. Outros achados ecográficos como intestino hiperecogénico (Fig. 2C), calcificações finas em múltiplos órgãos e restrição do crescimento fetal poderão também ser encontrados nos casos de infecção fetal por CMV.

Estas anomalias poderão ser observadas em qualquer trimestre da gravidez, no entanto, quando presentes antes das 14 semanas de gestação, associam-se a um maior risco de perda auditiva neurossensorial e alterações do neurodesenvolvimento.

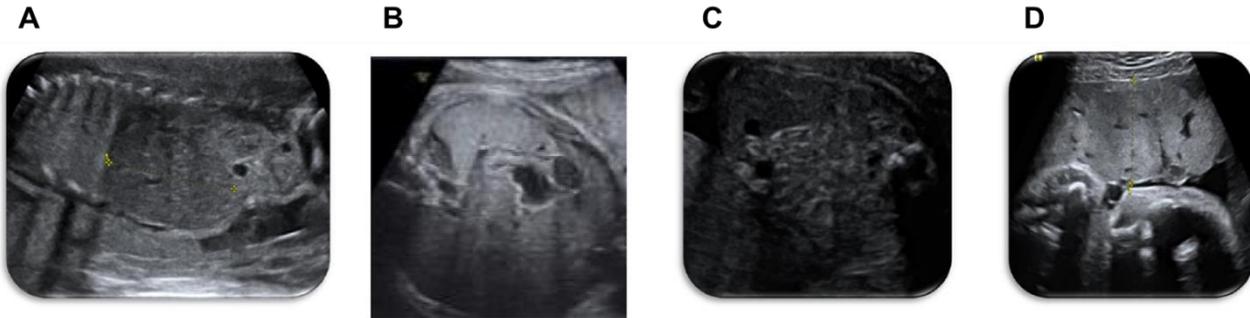


Figura 2: Características extracerebrais da infeção fetal por CMV. **A:** Hepatomegalia; **B:** Esplenomegalia; **C:** Intestino hiperecogénico.; **D:** Placentomegalia. Adaptado de Leruez-Ville. Cytomegalovirus infection during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2020.

Ressonância magnética fetal

A ressonância magnética fetal poderá ser realizada no terceiro trimestre da gravidez, de forma complementar e esclarecer alguns achados ecográficos como anomalias do sistema nervoso central. Este exame imagiológico demonstrou ser mais sensível do que a ecografia obstétrica na deteção de alterações fetais decorrentes da infeção por CMV. Perante a ausência de achados patológicos em ambos os exames de imagem, poderá ser excluída a ocorrência de complicações graves nas situações de infeção fetal por CMV (31).

Métodos invasivos

Amniocentese

A amniocentese consiste na colheita de uma amostra de líquido amniótico, diretamente da cavidade amniótica que envolve o feto. Deve ser realizada pelo menos 6 semanas após a data presumível da infeção materna e após as 20-21 semanas de gestação, apresentando uma sensibilidade de 85-95% (10,18,37). A presença de CMV no líquido amniótico ocorre 6-8 semanas após a infeção, uma vez que necessita de ocorrer colonização do rim fetal pelo vírus, com posterior replicação viral e excreção deste microrganismo na urina fetal, sendo este um dos constituintes do líquido amniótico (17). A incorreta realização deste exame invasivo fora dos períodos mencionados poderá aumentar a taxa de falsos-negativos (37). Este procedimento acarreta um risco de abortamento de cerca de 0,3%, podendo também associar-se a um risco de rotura prematura de membranas pré-termo e hemorragia vaginal (25,36). Após a colheita do líquido amniótico, é realizada a pesquisa do vírus através de *Polymerase Chain*

Reaction (PCR), permitindo a amplificação do genoma viral e a identificação do seu material genético. A capacidade de detetar o ADN do CMV permite confirmar ou excluir a presença de infeção fetal.

Cordocentese

A cordocentese consiste na recolha de sangue fetal diretamente do cordão umbilical, representando outra técnica invasiva de diagnóstico pré-natal. Este método permite, para além da quantificação do CMV e identificação do genoma viral, a medição da quantidade de plaquetas no sangue fetal, bem como a avaliação da resposta dos anticorpos à infeção (16,18). A deteção de trombocitopenia fetal, em conjunto com outros achados, poderá ser um indicador de infeção fetal sintomática.

A avaliação do ADN viral no sangue do feto através da técnica de PCR apresenta uma sensibilidade semelhante à amniocentese. No entanto, a maior taxa de complicações associada à cordocentese (hemorragia vaginal, bradicardia fetal, parto pré-termo, perda fetal) tornam a amniocentese o método recomendado no diagnóstico de infeção fetal por CMV (25,37).

Biópsia das vilosidades coriônicas

Embora a pesquisa de CMV nas vilosidades coriônicas seja ainda controversa e pouco utilizada na prática clínica, um estudo demonstrou que o diagnóstico de IP por CMV no início da gravidez pode ser obtido pela amplificação do genoma viral por PCR, através da biópsia das vilosidades coriônicas. Neste estudo, a colheita foi realizada entre as 11-14 semanas de gestação, obtendo-se 3 resultados positivos num total de 34 amostras. Foi igualmente realizada amniocentese, em média às 17,3 semanas de gravidez, que confirmou a positividade do CMV nos três casos referidos anteriormente. No entanto, através da amniocentese, foram detetados mais 3 casos adicionais de IP por CMV, nos quais a biópsia das vilosidades coriônicas teria sido considerada negativa (9).

3. Complicações obstétricas e neonatais

A infeção por CMV na gravidez pode associar-se a várias complicações obstétricas e neonatais. Como consequências obstétricas, destacam-se a perda fetal, a restrição do crescimento fetal, oligoâmnios ou polihidrâmnios, bem como anomalias a nível placentário. Após o parto, o recém-nascido pode apresentar perda auditiva neurossensorial, hidrocefalia, microcefalia, atraso no neurodesenvolvimento,

coriorretinite e outras alterações como hepatoesplenomegalia, petéquias ou icterícia (8,10).

As crianças com perda auditiva devido à infecção congênita por CMV apresentam, em geral, o mesmo grau de perda auditiva em todas as frequências. Podem verificar-se danos em toda a cóclea que afetam de igual forma as frequências altas (base da cóclea) e baixas (ápice da cóclea) (10). Tendo em conta que a perda auditiva pode surgir mais tardiamente e que a flutuação do limiar auditivo é muito significativa, a uniformização do acompanhamento das crianças infetadas torna-se desafiante. Não obstante, estas crianças deverão ser acompanhadas até aos 4-6 anos de idade. A perda auditiva neurossensorial desenvolve-se, em geral, nos primeiros dois anos de vida. Distinguem-se 2 tipos de perda auditiva: progressiva e flutuante. A perda auditiva progressiva consiste na diminuição neurossensorial da audição de 10 ou mais decibéis (dB) em qualquer frequência, sem que haja melhoria possível da audição, sendo uma perda gradual. Já na perda auditiva flutuante ocorre uma diminuição na audição quantificada em mais de 10 dB, em uma ou mais frequências, podendo existir melhoria da audição. Habitualmente, esta melhoria ocorre com maior frequência nas crianças com infeções assintomáticas. Das crianças com infecção congênita por CMV, cerca de 5,7% necessita de prótese auditiva ou implante coclear. Nos recém-nascidos sintomáticos, a necessidade de prótese ou implante varia entre 29,3%-44,4%, enquanto nos assintomáticos esta percentagem decresce para 1,6-3,4% (10).

As sequelas neurológicas ocorrem principalmente nas crianças com infecção sintomática. Num estudo realizado, dos 252 casos de infecção assintomática por CMV ao nascimento, 34 (13,5%) desenvolveram complicações neurológicas, 10 (4,0%) apresentaram défice cognitivo e 2 (0,8%) registaram défice motor. Já nos casos de infecção sintomática, o risco de sequelas neurológicas variou entre 40 e 70% (10).

II. Opções terapêuticas

O tratamento da infecção congênita por CMV durante a gravidez tem dois princípios fundamentais: por um lado, prevenir ou minimizar a transmissão do CMV da mãe para o feto e, por outro, tratar os fetos afetados com o intuito de diminuir a sintomatologia e/ou a gravidade da infecção no recém-nascido. Diversos estudos têm sido realizados neste contexto, tendo sido maioritariamente abordadas duas formas de tratamento: os antivirais, nomeadamente o Valaciclovir, e a imunoglobulina humana hiperimune.

1. Antivirais

Uma das principais causas de transmissão vertical do CMV da mãe para o feto é a infecção da placenta. Assim, uma terapêutica antiviral farmacológica que permita a redução da carga viral, poderá ter um impacto positivo na diminuição do dano placentário e na redução da transmissão vertical e dos efeitos nefastos a nível fetal. Alguns antivirais de ação direta como o Ganciclovir, Cidofovir e Foscarnet apresentam níveis de toxicidade significativos, o que os torna improváveis de serem usados durante a gravidez (19,23). Existem, contudo, quatro antivirais com potencial interesse na prevenção e tratamento da infecção por CMV durante a gravidez, sendo eles: Valaciclovir, Letermovir, Maribavir e Brincidofovir (19,38).

Devido ao seu elevado perfil de segurança, o Valaciclovir tem sido o antiviral de eleição nos estudos realizados em mulheres grávidas, pelo que será abordado em maior detalhe nesta revisão.

1.1 Valaciclovir

O Valaciclovir é um derivado éster do Aciclovir, que é ativo contra a DNA polimerase do CMV quando usado em doses elevadas (8g por dia) (20). De acordo com os dados fornecidos pelo Infarmed®, o Valaciclovir está indicado nas infeções pelo vírus *varicella zoster* (VVZ) - herpes zoster, *herpes simplex* (VHS) e CMV (39). Apesar de no Resumo das Características do Medicamento (RCM), o uso de Valaciclovir apenas ser aconselhado na gravidez nos casos em que os benefícios da terapêutica ultrapassem os riscos, os estudos em animais não demonstraram toxicidade reprodutiva. Dados sobre a utilização de Valaciclovir na gravidez não reportaram malformações ou

toxicidade fetal/neonatal com o uso deste fármaco. Relativamente às informações de segurança pré-clínica, os dados obtidos com base em estudos de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico, não revelaram qualquer perigo para o humano. De igual forma, também não foram reportados efeitos negativos a nível da fertilidade (39).

No que respeita à infeção pelo VVZ, o Valaciclovir está indicado no tratamento do herpes zoster e zoster oftálmico em adultos imunocompetentes ou com imunossupressão ligeira-moderada.

Quanto às infeções pelo VHS, o Valaciclovir está indicado no tratamento e supressão de infeções por este vírus a nível da pele e mucosas, podendo também ser recomendado no tratamento de infeções oculares recorrentes por VHS.

O CMV é um dos principais agentes etiológicos das infeções oportunistas que surgem frequentemente após o transplante de órgãos sólidos, conduzindo a uma elevada morbidade e mortalidade (24,27,32). Altas doses de Valaciclovir demonstraram ser eficazes na profilaxia dos doentes transplantados renais (27,40). Num estudo que pretendeu avaliar a eficácia da profilaxia com Valaciclovir na ocorrência de infeção por CMV em transplantados renais, o grupo que realizou o tratamento com este fármaco apresentou menor incidência de infeção por CMV, comparativamente com o grupo controlo (21,7% vs. 43,9%) (27).

À semelhança dos resultados apresentados para a profilaxia em transplante de órgãos sólidos, as evidências científicas existentes demonstraram que o Valaciclovir é igualmente eficaz na prevenção da transmissão vertical do CMV (Tabela 2).

Tabela 2: Caracterização e principais resultados dos estudos relativos ao uso de Valaciclovir na prevenção e tratamento da infecção materno-fetal por CMV.

Artigo	Ano	Tipo de estudo	Amostra e Grupos de estudo	Resultados
Shahar-Nissan <i>et al.</i> (41)	2020	Prospetivo, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo.	n = 100 (10 foram excluídas) 2 grupos (45 grávidas por grupo): - Grupo Valaciclovir (recebeu 8g de Valaciclovir oral). - Grupo placebo (recebeu cápsulas placebo).	- Amniocentese positiva para infecção por CMV: 11% das participantes do grupo Valaciclovir vs. 30% das participantes do grupo placebo. → O Valaciclovir foi eficaz na redução da taxa de infecção fetal por CMV após infecção materna adquirida no início da gravidez.
Faure-Bardon <i>et al.</i> (33)	2021	Caso-controlo.	n = 269 (apenas 65 foram submetidas a amniocentese) 2 grupos (65 grávidas por grupo): - Grupo Valaciclovir (recebeu 8g de Valaciclovir oral). - Grupo controlo (não recebeu qualquer tratamento).	- A infecção fetal foi menor no grupo que recebeu tratamento com Valaciclovir (12%) quando comparado com o grupo controlo (29%). → O tratamento com Valaciclovir mostrou ser eficiente na diminuição da transmissão vertical do CMV.
Egloff <i>et al.</i> (20)	2022	Retrospectivo e multicêntrico.	n = 143 (59 no grupo Valaciclovir e 84 no grupo controlo) 2 grupos: - Grupo Valaciclovir (recebeu 8g de Valaciclovir oral). - Grupo controlo (não recebeu qualquer tratamento).	Taxa de transmissão materno-fetal: - nascimento: 7% no grupo Valaciclovir vs. 10% no grupo controlo; - 1º trimestre: 22% no grupo Valaciclovir vs. 41% no grupo controlo; - 2º trimestre: 25% no grupo Valaciclovir vs. 52% no grupo controlo. → O tratamento com Valaciclovir associou-se a uma redução na taxa de transmissão materno-fetal.

Artigo	Ano	Tipo de estudo	Amostra e Grupos de estudo	Resultados
Leruez-Ville <i>et al.</i> (21)	2016	Fase 2, multicêntrico e não randomizado.	n = 41 1 grupo: - Grupo Valaciclovir (recebeu 8g de Valaciclovir oral). Comparado com coorte histórica obtida por uma metanálise da literatura.	- O uso de Valaciclovir aumentou a proporção de recém-nascidos assintomáticos de 43% sem tratamento para 82% com tratamento com Valaciclovir. → O tratamento com Valaciclovir associou-se a uma diminuição da carga viral no sangue fetal e a um aumento da contagem plaquetar entre o início do tratamento e o nascimento.
Codaccioni <i>et al.</i> (11)	2019	Relato de caso.	n = 1 Mulher recebeu 8g de Valaciclovir oral.	- Recém-nascido não foi infetado e permaneceu assintomático. → O tratamento com Valaciclovir pode ser eficaz na redução da viremia no sangue materno e na redução do risco de transmissão vertical do CMV .
Santis <i>et al.</i> (42)	2020	Série de casos.	n = 12 1 grupo: - Grupo Valaciclovir (recebeu 8g de Valaciclovir oral). Comparado com coorte histórica.	- A taxa de transmissão vertical no momento da amniocentese foi de 17% e ao nascimento foi de 42%. → O tratamento com Valaciclovir deve ser continuado até ao parto após o diagnóstico de infecção por CMV.
Jacquemard <i>et al.</i> (12)	2007	Observacional.	n = 20 1 grupo: - Grupo Valaciclovir (recebeu 8g de Valaciclovir oral).	- As concentrações terapêuticas de Valaciclovir foram alcançadas no sangue materno e fetal. → O tratamento com Valaciclovir condicionou uma redução significativa da carga viral no sangue fetal.

1.2 Letermovir, Maribavir e Brincidofovir

À semelhança do Valaciclovir, também o Letermovir tem vindo a ser alvo de atenção crescente. Este fármaco recebeu a aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) e da Agência Europeia do Medicamento (EMA) em novembro de 2017 para a prevenção da infeção por CMV em doentes submetidos a transplante alogénico de células estaminais. O Letermovir apresenta um bom perfil de segurança, com poucos efeitos adversos reportados e sem toxicidade hematológica ou nefrotoxicidade documentadas. Apesar de não ser ainda conhecido o seu perfil de segurança na gravidez, estudos em modelos animais não revelaram qualquer efeito teratogénico ou toxicidade associada (23). Embora se encontre ainda em fase de recrutamento, um novo ensaio clínico (NCT05446571) prevê que o tratamento com Letermovir na gravidez apresente um efeito superior ao Valaciclovir na inibição da replicação do CMV no feto. Assim, são necessários mais estudos a respeito deste antiviral, de forma a compreender quais as vantagens que este fármaco poderá apresentar em casos de infeção materno-fetal por CMV.

No que respeita ao Maribavir e Brincidofovir, não existem ainda estudos que relacionem estes dois antivirais com a infeção por CMV na gravidez, apesar de estarem a ser já estudados no âmbito da transplantação.

2. Imunoglobulina Humana Hiperimune

A IHH é uma preparação de imunoglobulina G derivada de plasma de adultos com altos títulos de anticorpos para o CMV, sendo administrada por via endovenosa (36).

Vários estudos observacionais relataram resultados promissores com a utilização de IHH, associando-se a uma diminuição da transmissão vertical do CMV (8). Esta infeção poderá associar-se a um aumento do risco de baixo peso ao nascimento devido à existência de disfunção placentária, com conseqüente hipóxia e má nutrição fetal. Num dos estudos observacionais, Nigro *et al.* (28) avaliou a relação entre a utilização de IHH nas grávidas com infeção por CMV e o peso do recém-nascido ao nascimento e idade gestacional à data do parto. Foram avaliadas 358 grávidas com infeção por CMV, das quais 164 receberam uma ou mais administrações de IHH. Concluiu-se que a administração deste medicamento não está associada a prematuridade nem à diminuição do peso ao nascimento e que, pelo contrário, esses parâmetros melhoraram significativamente nas mulheres que receberam várias doses

de imunoglobulina desde o início da gravidez. Segundo os autores, estes efeitos resultaram da melhoria da função placentária (diminuição da inflamação da placenta e redução da placentomegalia) induzida pela administração de imunoglobulina (28).

Num estudo de fase 2, randomizado, duplamente cego, controlado por placebo, 124 mulheres grávidas com infecção por CMV entre as 5 e as 26 semanas de gestação foram atribuídas, no prazo de 6 semanas após o início da infecção, a um de dois grupos: grupo placebo ou grupo de estudo (tratamento com IHH). As participantes receberam imunoglobulina ou placebo a cada 4 semanas até às 36 semanas ou até deteção do CMV por amniocentese. Revello *et al.* verificou, assim, que a taxa de infecção congénita por CMV foi de 30% no grupo que recebeu imunoglobulina e de 44% no grupo placebo. Apesar da taxa de infecção ser menor no grupo que recebeu IHH, não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos relativamente aos níveis de anticorpos específicos contra o vírus, resposta imune mediada por células T ou ADN viral no sangue. Assim, este estudo concluiu que a administração de imunoglobulina não alterou o curso da infecção por CMV quando comparado com o placebo (26).

III. Prevenção da infecção por CMV

Existem vários níveis de prevenção no que respeita à infecção por CMV (Fig. 3).

A prevenção primária, que deve ser sempre implementada, visa evitar a exposição a fatores de risco antes do desenvolvimento da infecção, permitindo, assim, a redução da sua incidência na população. Estão incluídas nesta forma de prevenção as medidas educacionais e de higiene, bem como a vacinação, que serão abordadas em maior detalhe de seguida.

A prevenção secundária tem como objetivo a deteção da infecção em fases mais precoces e/ou assintomáticas, de forma a influenciar positivamente a sua evolução. A realização de rastreios representa um dos métodos mais eficazes na implementação de medidas de prevenção secundária. No caso de se confirmar uma infecção materna por CMV, poder-se-á intervir de forma a minimizar o risco de transmissão materno-fetal e reduzir as suas repercussões fetais e neonatais.

A prevenção terciária assenta no princípio da redução dos efeitos indesejáveis, bem como dos custos sociais e económicos que podem advir da doença. Neste caso, a implementação do tratamento com Valaciclovir no contexto de infecção por CMV permitiria a redução das consequências para o recém-nascido.

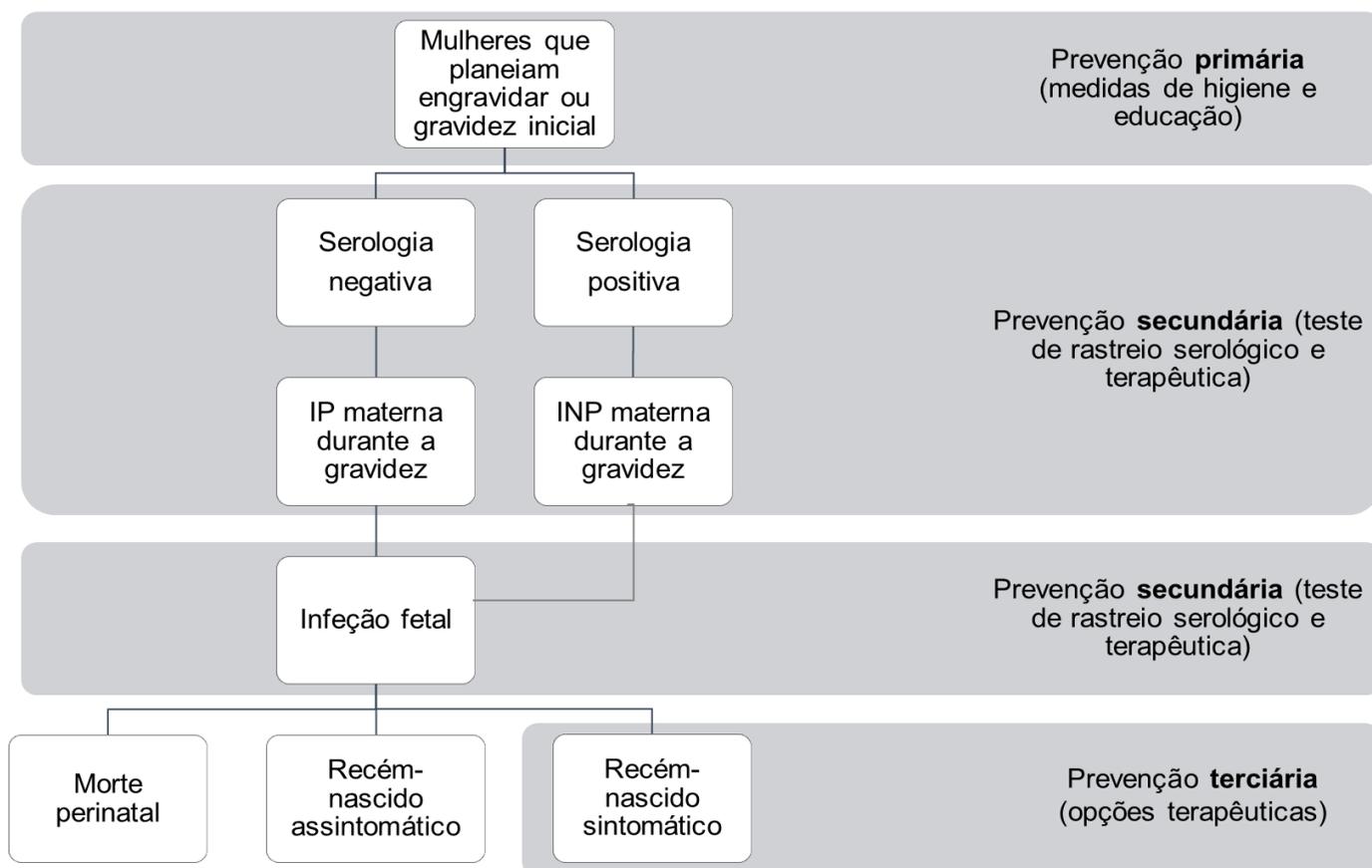


Figura 3: Níveis de prevenção para a infeção por CMV. **IP:** infeção primária; **INP:** infeção não primária. Adaptado de Hui and Shand. *Is it time to adopt routine cytomegalovirus screening in pregnancy? No! Am J Obstet Gynecol MFM* 2021 (43).

1. Prevenção primária

1.1. Medidas educacionais e de higiene

As medidas educacionais e de higiene são a base da prevenção de IP por CMV e estão acessíveis a toda a população. Um dos principais fatores de risco para a infeção materna é o contacto com saliva ou urina de crianças infetadas. Por conseguinte, deverá aconselhar-se as grávidas a lavar as mãos após a exposição a fluidos corporais, bem como evitar a partilha de alimentos, bebidas ou utensílios com crianças (8,14,16,43,44).

Num estudo realizado com o intuito de avaliar o impacto da educação e da adoção de medidas de higiene na seroconversão por CMV, constatou-se que a taxa de seroconversão foi de 1,2% no grupo intervencionado (ao qual foram recomendadas medidas educacionais e de higiene), em comparação com 7,6% no grupo controlo (sem aconselhamento). Concluiu-se, assim, que a intervenção baseada no aconselhamento

educacional e medidas higiénicas teve um impacto positivo, prevenindo significativamente a infeção materna (8).

1.2. Vacinação

Ao longo dos anos, vários estudos têm sido realizados no sentido de desenvolver uma vacina eficaz contra o CMV, que tenha a capacidade de, simultaneamente, prevenir a IP, as reativações e as reinfeções. Contudo, e ao contrário do que acontece com outros vírus como o da rubéola, na qual a infeção natural e a vacinação fornecem uma proteção vitalícia, o CMV não é totalmente eliminado do organismo, podendo ficar latente e ocorrer uma reativação do vírus. Conforme descrito anteriormente, poderá ainda verificar-se uma reinfeção por uma espécie diferente, o que significa que a IP não impede que ocorram infeções posteriores por espécies distintas. Desta forma, e apesar dos esforços e avanços nesta área, são ainda necessários mais estudos para o desenvolvimento de uma vacina eficaz (8,17).

2. Prevenção secundária

Atualmente, não está preconizada, por rotina, a realização de testes de rastreio para pesquisa de CMV, uma vez que não existe um tratamento aprovado no caso de uma infeção materna confirmada. Assim, estão descritos vários argumentos que apoiam a realização de um teste de rotina para pesquisa de CMV (17):

- A infeção congénita por CMV é mais comum do que outras condições, como a Síndrome de *Down*, para a qual não dispomos ainda de um tratamento, embora exista um rastreio pré-natal estabelecido;
- Para obtermos uma prevenção eficaz é necessário um rastreio prévio;
- A sintomatologia não é específica e os exames ecográficos nem sempre detetam alterações;
- Os casos mais graves são mais facilmente diagnosticados, oferecendo a possibilidade de interrupção médica da gravidez se a infeção tiver sido investigada.

A implementação de um teste de rastreio para o CMV tem sido debatida há já vários anos, não se tendo chegado ainda a um consenso acerca da sua realização. Tendo em conta os argumentos apresentados anteriormente, os custos económicos em

saúde e os problemas que poderão advir de uma infecção congênita por CMV, a implementação de um programa de rastreio para todas as grávidas, através de métodos serológicos, é uma possibilidade que deverá ser considerada (45). Num estudo realizado por Faure-Bardon *et al.*, é defendida a realização de uma triagem serológica no primeiro trimestre da gravidez, permitindo, assim, a implementação de Valaciclovir nos casos de infecção comprovada (46,47).

Existem, no entanto, alguns estudos que defendem a não realização de rastreios serológicos para o CMV. As quatro principais razões apontadas são (22):

- A triagem realizada pelos métodos serológicos não é aplicada às INP;
- A impossibilidade de identificar as mulheres que poderão transmitir o CMV ao feto;
- A impossibilidade de prever quais as consequências/complicações que os fetos afetados apresentarão após o nascimento;
- A inexistência de um tratamento eficaz para limitar a transmissão vertical da infecção e/ou que previna ou diminua as repercussões no feto e recém-nascido.

Num outro estudo, Hui *et al.* não defende a implementação de um rastreio, uma vez que existem vários fatores que poderão condicionar uma triagem eficaz (43). Como referido anteriormente, um diagnóstico serológico de infecção por CMV implica uma seroconversão de IgG, a presença de anticorpos IgM específicos para este vírus e baixo grau de avididade de IgG. Contudo, a avaliação de apenas um parâmetro não é suficiente, devido, por exemplo, à possibilidade de falsos positivos e às diferenças entre laboratórios, sendo, por isso, necessário avaliar vários parâmetros em simultâneo para um diagnóstico mais fiável (8). Outro aspeto questionável abordado neste estudo são as consequências que a realização de um teste de rastreio poderá acarretar, nomeadamente na taxa de interrupções de gravidez. Apesar de não intencional, a taxa de interrupções de gravidez poderá aumentar após um resultado serológico positivo. Em Israel, um estudo observacional incluindo 75 000 mulheres grávidas submetidas a testes serológicos para o CMV, relevou uma taxa reduzida de amniocenteses e uma taxa elevada de interrupções da gravidez, independentemente do risco de infecção fetal por CMV. As mulheres com risco baixo ou moderado de infecção fetal apresentaram uma taxa de interrupção da gravidez de 19,2% e 23,6%, respetivamente. Assim, um grande número de mulheres optou pela interrupção da gravidez antes que todos os meios de deteção fossem utilizados para descartar ou confirmar a infecção fetal por CMV (43). O mesmo se verificou num estudo conduzido em Itália, onde se constatou que 9,4% das

mulheres optaram por interromper a gravidez após uma serologia positiva para CMV, sem confirmação diagnóstica por amniocentese (43). Contrariamente, um outro estudo italiano demonstrou que as taxas de interrupção da gravidez no contexto de infecção por CMV diminuíram 73% após aconselhamento médico (43).

Alguns aspetos devem ser tidos em consideração, principalmente com as descobertas mais recentes. Primeiramente, as complicações fetais e neonatais são mais graves quanto mais precoce é o tempo de gestação em que ocorre a infecção, isto é, as deficiências neurológicas e neurossensoriais a longo prazo são mais restritas às infecções que ocorrem no primeiro trimestre da gravidez. Desta forma, seria importante ponderar a realização do rastreio serológico do CMV nesta janela temporal. Adicionalmente, a administração de Valaciclovir no primeiro trimestre da gestação diminui comprovadamente a taxa de transmissão materno-fetal do CMV (22).

De forma complementar, alguns estudos demonstraram que o rastreio serológico na gravidez poderá ser custo-efetivo na redução do risco de complicações, desde que o tratamento *in útero* atinja o nível de eficácia desejado (22).

3. Prevenção terciária

Considerando as opções disponíveis para a redução dos efeitos nefastos que poderão advir da infecção por CMV, o Valaciclovir relevou-se a melhor alternativa terapêutica. Apesar de apresentarem resultados igualmente promissores, o Letemovir e a IHH não se revelaram opções favoráveis neste contexto.

IV. Custos económicos

A infeção por CMV associa-se a um grande impacto socioeconómico a nível mundial, acarretando custos acrescidos no que concerne à gravidade das complicações associadas. A variabilidade na sintomatologia apresentada associa-se a cuidados de saúde diversificados e a custos significativos, que são proporcionalmente maiores quanto maior o número de complicações decorrentes da infeção.

A par com os gastos em cuidados de saúde motivados pela infeção por CMV, existem também as despesas associadas ao absentismo laboral e à redução da produtividade profissional no contexto de sequelas graves e incapacitantes ao longo da vida. Um estudo holandês estimou os custos que a infeção por CMV acarreta em crianças até aos 6 anos, comparando os gastos de 156 crianças com infeção congénita por CMV com um grupo controlo. Os custos médios em saúde em crianças com infeção diagnosticada (€6 113, n=133) foram superiores aos custos em crianças não infetadas (€3 570, n=274). Apesar da diferença média de €2 544, estes resultados não se demonstraram estatisticamente significativos. Relativamente aos custos em crianças com complicações a longo prazo, estes foram duas vezes superiores em crianças com infeção por CMV (€17 205), em comparação com as crianças não infetadas (€8 332) (48). De forma semelhante, um estudo realizado no Reino Unido teve como objetivo estimar o encargo económico anual associado à infeção congénita por CMV e respetivas complicações. Os custos estimados para o ano de 2016 revelaram um custo total associado à infeção congénita por CMV de £ 732 milhões (cerca de 840 milhões de euros). As complicações a longo prazo causadas por este vírus tiveram um maior encargo financeiro quando comparadas com a resolução de situações agudas motivadas por esta infeção (49).

Discussão

Como evidenciámos ao longo deste trabalho, a infeção por CMV pode acarretar várias complicações durante a gravidez, tanto para a grávida como para o feto, podendo também associar-se a sequelas importantes no recém-nascido e na criança. Esta infeção poderá ser assintomática ou associar-se a sintomas frustes, habitualmente inespecíficos. Por conseguinte, a discussão será dividida em dois pontos principais. O primeiro incidirá sobre a importância de detetar uma infeção materna por CMV o mais precocemente possível, isto é, na hipótese de realizar rastreios serológicos para o CMV no primeiro trimestre da gravidez. No segundo, irá discutir-se o impacto do Valaciclovir como potencial estratégia terapêutica nos casos de infeção comprovada por CMV.

Realização de rastreios serológicos para o CMV no primeiro trimestre da gravidez

A implementação de rastreios para a infeção por CMV é uma questão muito pertinente, tendo em conta os problemas de saúde e o impacto socioeconómico associados a esta infeção. Para além disso, a investigação que emergiu nos últimos anos na tentativa de encontrar formas eficazes de tratamento, que conduzam a uma resolução ou minimização dos danos causados pela infeção por CMV, urge como uma ferramenta revolucionadora nesta área da medicina.

A realização de um rastreio assenta nas premissas de que a doença em causa seja clinicamente importante e prevalente, e que o teste de rastreio a implementar seja seguro e válido. Quanto à sua prevalência, como já vimos, o CMV afeta cerca de 0,5 a 1% dos nados-vivos. A infeção congénita por CMV é mais comum do que outras condições, para as quais existe já um modelo de rastreio bem definido, embora ainda sem um tratamento disponível. Adicionalmente, a sua sintomatologia não é específica e os exames ecográficos nem sempre revelam alterações, o que poderá levar à não deteção de casos de infeção assintomática. Assim, os testes serológicos poderão surgir como uma ferramenta complementar na deteção de casos de infeção materna por CMV, podendo atuar eficazmente na prevenção da transmissão materno-fetal. Assim sendo, a existência de uma prevenção eficaz implicará a implementação de um rastreio prévio.

Atualmente, nos rastreios programados para a vigilância da gravidez, não está contemplada a realização de testes serológicos para a deteção de CMV, uma vez que não existe ainda qualquer estratégia terapêutica que possa ser oferecida à grávida no

caso de uma infecção comprovada. Contudo, estudos recentes enaltecem o Valaciclovir como uma forma eficaz e promissora no tratamento desta infecção.

Por outro lado, a implementação destes rastreios poderá também associar-se a efeitos na taxa de interrupções da gravidez. Estudos realizados demonstraram que a taxa de interrupções da gravidez foi superior quando os resultados serológicos eram positivos, mesmo na ausência de exames invasivos de diagnóstico pré-natal para confirmação da infecção fetal. Apesar disso, também se verificou que a correta informação e esclarecimento da grávida por parte da equipa médica, pareceram associar-se a um efeito positivo na redução da taxa de interrupção da gravidez. Mais uma vez, realça-se a importância da literacia em saúde como forma preventiva na infecção por CMV na gravidez.

Sabe-se, ainda, que este rastreio só é possível no caso de uma IP. Porém, as IP são as que apresentam um maior risco de transmissão vertical (30-35%), quando comparadas com as INP (1%). Curiosamente, apenas 10% dos recém-nascidos afetados são sintomáticos ao nascimento, o que coloca em causa a relação custo-benefício da realização de um rastreio para o CMV.

Face ao explanado, a realização de um rastreio organizado no primeiro trimestre da gravidez poderá trazer vantagens únicas no que concerne à prevenção da infecção por CMV e ao tratamento da infecção materno-fetal comprovada.

Valaciclovir como potencial estratégia terapêutica nos casos de infecção comprovada por CMV

Considerando o que foi descrito anteriormente, compreende-se que o Valaciclovir seja uma terapêutica que deverá ser implementada nos casos de infecção materna comprovada por CMV. Além de permitir a prevenção e redução da transmissão materno-fetal, este fármaco possibilita também a minimização das complicações fetais e neonatais. Neste contexto, foi comprovada uma diminuição significativa da virémia fetal após o Valaciclovir atingir concentrações terapêuticas no sangue materno, sendo consensual a administração de uma dose de 8g por dia na gravidez. Da mesma forma, a maioria dos estudos são unânimes quanto à duração do tratamento. No entanto, alguns estudos não discriminaram a sua duração, o que poderá ser explicado pelo facto de não terem como objetivo primordial a quantificação do tempo de tratamento, mas sim o resultado do uso de Valaciclovir quanto ao risco de transmissão vertical, tendo-se obtido resultados satisfatórios. Quanto aos restantes estudos, alguns defendem a

administração de Valaciclovir desde a confirmação serológica de infecção materna até à data da realização do exame invasivo de diagnóstico pré-natal, devendo manter-se o tratamento nos casos de infecção fetal documentada; um outro estudo advoga que, apesar de não se confirmar a presença de infecção fetal no estudo invasivo, o Valaciclovir deverá ser continuado até ao parto, uma vez que poderá ocorrer transmissão materno-fetal mais tardiamente no decorrer da gravidez. Importa, assim, lembrar que a taxa de transmissão vertical aumenta com a evolução da gravidez, ocorrendo o inverso com a gravidade das complicações associadas.

Por conseguinte, o tratamento com Valaciclovir deverá ser considerado nos casos de infecção por CMV, visto que a sua introdução precoce poderá alterar o curso da doença, associando-se a vantagens indubitáveis para a prática clínica. Desta forma, se a infecção por CMV for detetada mais precocemente, poder-se-á intervir atempadamente e instituir de forma efetiva o Valaciclovir na sua abordagem terapêutica.

Quando comparado com a IHH, o Valaciclovir apresenta resultados mais favoráveis. Apesar de alguns estudos relatarem uma diminuição da taxa de transmissão vertical do vírus, condicionando alterações a nível placentário, o efeito da IHH na virémia materna não foi significativo, contrariamente ao verificado com o Valaciclovir. Da mesma forma, os níveis de anticorpos específicos contra o vírus e a resposta imune mediada por células T não se mostraram diferentes do que seria esperado num grupo sem infecção por CMV, o que permite inferir que a imunoglobulina não altera o curso da doença. Outro fator importante que deve ser considerado é a forma de administração de ambas as opções terapêuticas. A IHH é administrada por via endovenosa, enquanto o Valaciclovir é administrado sob a forma oral, o que traz vantagens para a maioria das mulheres no que concerne à aceitação e adesão à terapêutica.

Por fim, outro dado que reforça o potencial terapêutico do Valaciclovir é a sua integração em futuros ensaios clínicos como grupo de comparação no âmbito da abordagem da infecção por CMV na gravidez, embora este fármaco não esteja, ainda, descrito oficialmente como método de tratamento válido neste contexto.

Conclusão

Nesta revisão foram descritos avanços notáveis já alcançados na área do tratamento da infecção materno-fetal por CMV, prevendo-se uma mudança drástica de paradigma no que concerne ao diagnóstico e abordagem desta infecção.

A infecção por CMV na gravidez acarreta complicações obstétricas e neonatais que poderão ser evitadas e/ou prevenidas. Todas as evidências descritas ao longo deste trabalho vieram revolucionar os conhecimentos adquiridos até então, bem como as práticas clínicas adotadas no âmbito da infecção por CMV, demonstrando que estamos perante uma nova era no que respeita ao seu tratamento e orientação.

A administração de Valaciclovir na dose de 8g por dia, após a confirmação de infecção materna, poderá associar-se a inúmeras vantagens no que respeita ao curso da gravidez e ao bem-estar dos recém-nascidos. A terapêutica com este antiviral diminui a carga viral no sangue materno, reduzindo, portanto, a probabilidade de infecção fetal. Desta forma, irá conduzir a uma diminuição da taxa de transmissão vertical e a uma redução das possíveis repercussões que poderiam daí advir. Assim, o Valaciclovir apresenta um impacto notório como potencial abordagem terapêutica nas grávidas com infecção por CMV.

De forma complementar, os resultados apresentados permitem uma reflexão acerca do benefício do rastreio universal da infecção por CMV, especialmente no primeiro trimestre da gravidez. O rastreio serológico conduz a vantagens únicas na deteção de infecções que poderão ser assintomáticas, como é o caso da infecção por CMV, reduzindo, assim, a probabilidade de infecção fetal e de complicações pós-natais.

Em suma, o CMV é responsável pela maioria das infecções virais congénitas e a deteção precoce da infecção por este vírus na gravidez, através da implementação de um rastreio serológico, permitirá um aprimoramento do diagnóstico e dos cuidados de saúde prestados à grávida. Atualmente, o Valaciclovir, como opção terapêutica, provou-se efetivo na diminuição da transmissão materno-fetal e na redução das complicações para o feto e recém-nascido, pelo que deverá ser equacionado perante uma infecção confirmada por CMV.

Agradecimentos

Na reta final desta etapa, não posso deixar de agradecer a várias pessoas que, indubitavelmente, tiveram um papel fundamental no meu percurso.

À Professora Doutora Ana Luísa Areia, pelos ensinamentos e profissionalismo com que encarou este projeto, tendo em conta a sua experiência e percurso na área da Medicina, agradeço por orientar esta dissertação.

À Doutora Dora Antunes, pela confiança que depositou em mim, por ter aceitado tão prontamente orientar este projeto e por ter tido um papel fundamental na escolha deste tema. Obrigada por todos os seus comentários, dicas, sugestões e espírito crítico, e pelo seu apoio extraordinário na elaboração desta dissertação. Agradeço toda a disponibilidade e simpatia. A sua contribuição foi essencial para o sucesso deste trabalho.

Aos meus pais que me apoiaram incondicionalmente e me deram a oportunidade de seguir os meus sonhos, levando-me sempre a querer o melhor e a esforçar-me para o conseguir. Sem vocês nada disto seria possível!

À Andreia Barbosa que é o meu porto seguro com quem choro e rio, e que me apoia incansavelmente.

Ao Daniel Silva por ter sido o meu pilar e me ter ajudado a superar todas as adversidades. Obrigada pelo amor, pela paciência, pelo carinho, pelo conforto e pelo apoio incondicional. Sem ti, sem dúvida que não teria sido a mesma coisa. Obrigada por fazeres parte da minha vida!

A todos os meus colegas, amigos e familiares, que contribuíram para o êxito desta dissertação, o meu obrigada por toda a vossa ajuda e por me acompanharem neste percurso!

Referências bibliográficas

1. Zammarchi L, Lazzarotto T, Andreoni M, Campolmi I, Pasquini L, Di Tommaso M, et al. Management of cytomegalovirus infection in pregnancy: is it time for valacyclovir? *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020;26(9):1151–4.
2. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: Advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):1–8.
3. Zammarchi L, Lazzarotto T, Andreoni M, Giaché S, Campolmi I, Pasquini L, et al. Valacyclovir for cytomegalovirus infection in pregnancy: additional evidences, additional questions. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(4):644–5.
4. Fernandez C, Chasqueira MJ, Marques A, Rodrigues L, Marçal M, Tuna M, et al. Lower prevalence of congenital cytomegalovirus infection in Portugal: possible impact of COVID-19 lockdown? *Eur J Pediatr* [Internet]. 2022;181(3):1259–62.
5. Paixao P, Almeida S, Gouveia P, Vilarinho L, Vaz Osório R. Prevalence of human cytomegalovirus congenital infection in Portuguese newborns. *Euro Surveill* [Internet]. 2009;14(9):13–5.
6. Fernandes C, Marques A, de Jesus Chasqueira M, Braz MC, Ferreira AR, Neto AS, et al. Saliva pools for screening of human cytomegalovirus using real-time PCR. *Eur J Pediatr*. 2021;180(4):1067–72.
7. Lopo S, Vinagre E, Palminha P, Paixão MT, Nogueira P, Freitas MG. Seroprevalence to cytomegalovirus in the portuguese population, 2002-2003. *Eurosurveillance* [Internet]. 2011;16(25):2002–3.
8. Gerna G, Fornara C, Furione M, Lilleri D. Congenital human cytomegalovirus infection: A narrative review of maternal immune response and diagnosis in view of the development of a vaccine and prevention of primary and non-primary infections in pregnancy. *Microorganisms*. 2021;9(8).
9. Faure-Bardon V, Fourgeaud J, Guilleminot T, Magny JF, Salomon LJ, Bernard JP, et al. First-trimester diagnosis of congenital cytomegalovirus infection after maternal primary infection in early pregnancy: feasibility study of viral genome amplification by PCR on chorionic villi obtained by CVS. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(4):568–72.
10. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during

- pregnancy: state of the science. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;223(3):330–49.
11. Codaccioni C, Vauloup-Fellous C, Letamendia E, Saada J, Benachi A, Vivanti AJ. Case report on early treatment with valaciclovir after maternal primary cytomegalovirus infection. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* [Internet]. 2019;48(4):287–9.
 12. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2007;114(9):1113–21.
 13. Fisher SA, Miller ES, Yee LM, Grobman WA, Premkumar A. Universal first-trimester cytomegalovirus screening and valaciclovir prophylaxis in pregnant persons: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2022;4(5):100676.
 14. Kagan KO, Sonek J, Hamprecht K. Antenatal treatment options for primary cytomegalovirus infections. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018;30(6):355–60.
 15. Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences [Internet]. Vol. 223, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Inc.; 2020. 870-883.e11 p.
 16. Sebghati M, Khalil A. New evidence on prognostic features, prevention and treatment of congenital Cytomegalovirus infection. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020;32(5):342–50.
 17. Khalil A, Jones C, Ville Y. Congenital cytomegalovirus infection: Management update. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(3):274–80.
 18. Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: Diagnosis, management, and prevention. *F1000Research*. 2018;7(0):1–14.
 19. Hamilton ST, Marschall M, Rawlinson WD. Investigational antiviral therapy models for the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infection during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(1):1–12.
 20. Egloff C, Sibiude J, Vauloup-Fellous C, Benachi A, Bouthry E, Biquard F, et al. New data on efficacy of valaciclovir in secondary prevention of maternal–fetal transmission of CMV. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;

21. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussi eres L, Stirnemann J, Magny JF, Couderc S, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;215(4):462.e1-462.e10.
22. Seror V, Leruez-Ville M,  zek A, Ville Y. Leaning towards Cytomegalovirus serological screening in pregnancy to prevent congenital infection: a cost-effectiveness perspective. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2022;129(2):301–12.
23. Bardon VF, Peytavin G, L  MP, Guilleminot T, Elefant E, Stirnemann J, et al. Placental transfer of Letemovir & Maribavir in the ex vivo human cotyledon perfusion model. New perspectives for in utero treatment of congenital cytomegalovirus infection. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(4):1–11.
24. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Vol. 102, *Transplantation*. 2018. 900–931 p.
25. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(4):680–715.
26. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, et al. A Randomized Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1316–26.
27. Park WY, Kim Y, Paek JH, Jin K, Park SB, Han S. Effectiveness of valacyclovir prophylaxis against the occurrence of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. *Korean J Transplant*. 2020;34(1):15–23.
28. Nigro G, Capretti I, Manganello AM, Best AM, Adler SP. Primary maternal cytomegalovirus infections during pregnancy: Association of CMV hyperimmune globulin with gestational age at birth and birth weight. *J Matern Neonatal Med*. 2015;28(2):168–71.
29. Mazzitelli M, Micieli M, Votino C, Visconti F, Quaresima P, Strazzulla A, et al. Knowledge of human cytomegalovirus infection and prevention in pregnant women: A baseline, operational survey. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2017;2017(March 2016):5–10.
30. Nigro G. Hyperimmune globulin in pregnancy for the prevention of congenital

- cytomegalovirus disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2017;15(11):977–86.
31. 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.
 32. Zhang Y, Zhou T, Huang M, Gu G, Xia Q. Prevention of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation: A Bayesian network analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2020;19(1):1–14.
 33. Buxmann H, Hamprecht K, Meyer-Wittkopf M, Friese K. Primary human cytomegalovirus (HCMV) infection in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(4):45–52.
 34. Périllaud-Dubois C, Belhadi D, Laouénan C, Mandelbrot L, Picone O, Vauloup-Fellous C. Current practices of management of maternal and congenital Cytomegalovirus infection during pregnancy after a maternal primary infection occurring in first trimester of pregnancy: Systematic review. *PLoS One*. 2021;16(12 December):1–17.
 35. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2017;38:97–107.
 36. Bartlett AW, Hamilton ST, Shand AW, Rawlinson WD. Fetal therapies for cytomegalovirus: What we tell prospective parents. *Prenat Diagn*. 2020;40(13):1681–92.
 37. Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(6):B5–11.
 38. Goncé A, Hawkins-Villarreal A, Salazar L, Guirado L, Marcos MA, Pascual Mancho J, et al. Maternal high-dose valacyclovir and its correlation with newborn blood viral load and outcome in congenital cytomegalovirus infection. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2020;0(0):1–5.
 39. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo - Valtrex.
 40. Leruez-Ville M, Ville Y. Optimum treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(5):479–88.
 41. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal

- primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10253):779–85.
42. De Santis M, Apicella M, De Luca C, D’Oria L, Valentini P, Sanguinetti M, et al. Valacyclovir in primary maternal CMV infection for prevention of vertical transmission: A case-series. *J Clin Virol* [Internet]. 2020;127(April):104351.
 43. Hui L, Shand A. Is it time to adopt routine cytomegalovirus screening in pregnancy? No! *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2021;3(4):100355.
 44. Hamilton ST, van Zuylen W, Shand A, Scott GM, Naing Z, Hall B, et al. Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: A systematic review. *Rev Med Virol*. 2014;24(6):420–33.
 45. Ville Y. Advocating for cytomegalovirus maternal serologic screening in the first trimester of pregnancy: if you do not know where you are going, you will wind up somewhere else. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2021;3(4):100356.
 46. Faure-Bardon V, Fourgeaud J, Stirnemann J, Leruez-Ville M, Ville Y. Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir following maternal primary infection in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58(4):576–81.
 47. Leruez-Ville M, Ville Y. Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10253):739–41.
 48. Korndewal MJ, Weltevrede M, Van Den Akker-Van Marle ME, Oudesluys-Murphy AM, De Melker HE, Vossen ACTM. Healthcare costs attributable to congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child*. 2018;103(5):452–7.
 49. Retzler J, Hex N, Bartlett C, Webb A, Wood S, Star C, et al. Economic cost of congenital CMV in the UK. *Arch Dis Child*. 2019;104(6):559–63.

Anexos

I. Fluxograma de pesquisa e seleção de artigos

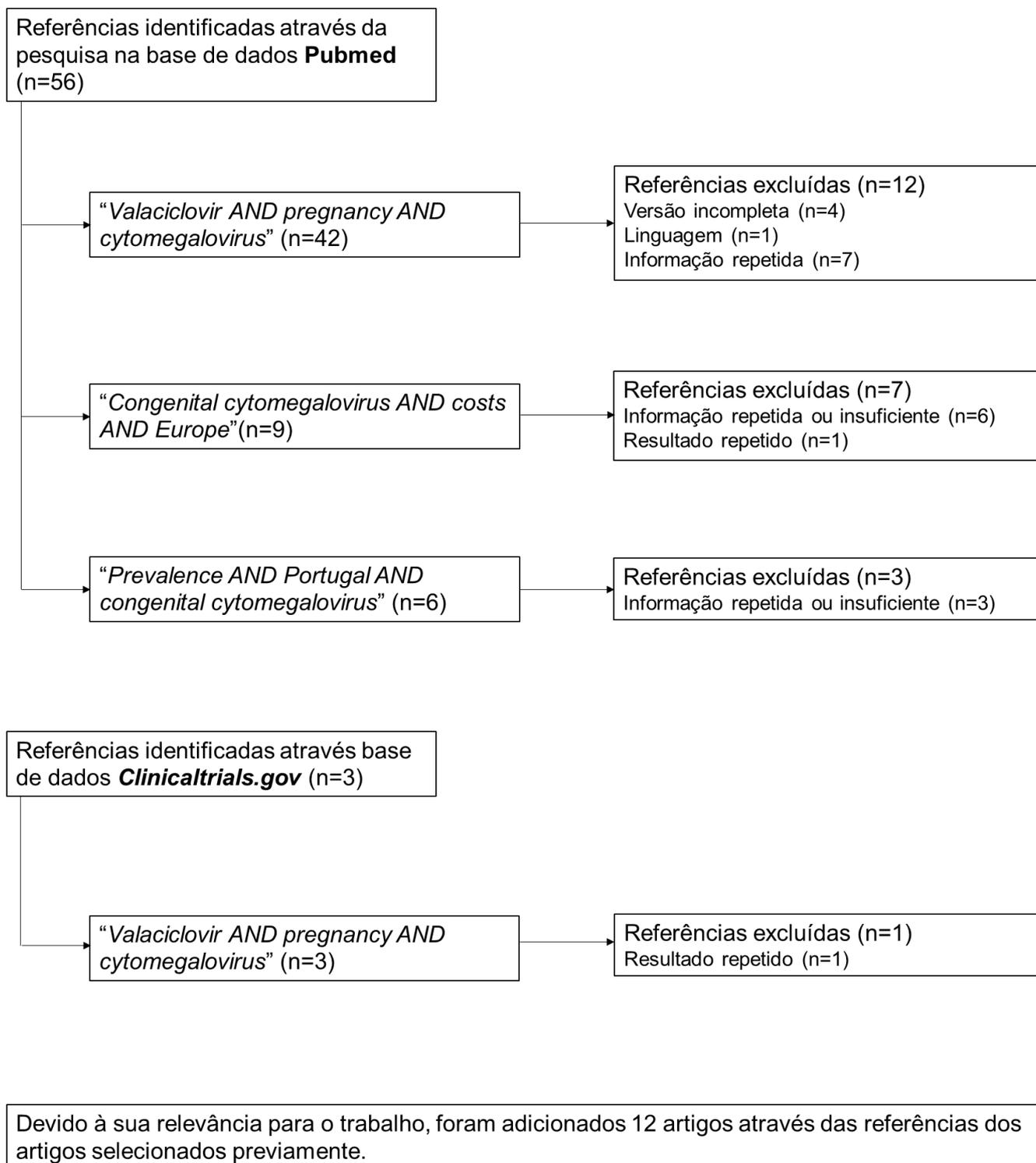


Figura 1: Fluxograma de pesquisa e seleção de artigos.