

# Citomegalovírus e gravidez

---

Protocolos Febrasgo

Obstetrícia | nº 16 | 2021



## DIRETORIA DA FEBRASGO 2020 / 2023

**Agnaldo Lopes da Silva Filho**  
Presidente

**Sérgio Podgaec**  
Diretor Administrativo

**César Eduardo Fernandes**  
Diretor Científico

**Olímpio B. de Moraes Filho**  
Diretor Financeiro

**Maria Celeste Osório Wender**  
Diretora de Defesa e Valorização  
Profissional

**Marta Franco Finotti**  
*Vice-Presidente*  
Região Centro-Oeste

**Carlos Augusto Pires C. Lino**  
*Vice-Presidente*  
Região Nordeste

**Ricardo de Almeida Quinteiros**  
*Vice-Presidente*  
Região Norte

**Marcelo Zugaib**  
*Vice-Presidente*  
Região Sudeste

**Jan Pawel Andrade Pachnicki**  
*Vice-Presidente*  
Região Sul



## COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM MEDICINA FETAL - 2020 / 2023

### **Presidente**

Roseli Mieko Yamamoto Nomura

### **Vice-Presidente**

Jose Antonio de Azevedo Magalhaes

### **Secretário**

Mario Henrique Burlacchini de Carvalho

### **Membros**

Alberto Borges Peixoto  
Carlos Henrique Mascarenhas Silva  
Carolina Leite Drummond  
Edward Araujo Júnior  
Fernando Artur Carvalho Bastos  
Guilherme Loureiro Fernandes  
Jair Roberto da Silva Braga  
Jorge Fonte de Rezende Filho  
Marcello Braga Viggiano  
Maria de Lourdes Brizot  
Nádia Stella Viegas Dos Reis  
Reginaldo Antonio de Oliveira Freitas Junior  
Rodrigo Ruano

# Citomegalovírus e gravidez

## Keywords

Citomegalovirus; Infecções por citomegalovirus; Transmissão vertical de doença infecciosa; Complicações infecciosas na gravidez; Agentes antivirais

### Como citar?

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Citomegalovírus e gravidez. São Paulo: FEBRASGO; 2021. (Protocolo FEBRASGO-Obstetrícia, n. 16/Comissão Nacional Especializada em Medicina Fetal).

## Introdução

O citomegalovírus (CMV) é um vírus de cadeia longa de DNA, da família Herpesviridae, que tem a capacidade de se tornar latente após a primeira infecção, podendo se reativar de acordo com a imunidade do indivíduo. O CMV é transmitido principalmente pela saliva, urina, leite materno, sêmen e sangue.<sup>(1)</sup>

A infecção na gestante pode ser primária, quando ela adquire a doença pela primeira vez, ou não primária, decorrente da reativação do vírus latente ou mesmo pela infecção por uma cepa diferente do vírus. Alterações hormonais associadas à gravidez e à lactação podem estimular a reativação do CMV.<sup>(1)</sup>

O quadro clínico da infecção primária é geralmente assintomático. Quando sintomático, assemelha-se à mononucleose leve ou a sintomas gripais, com febre e fadiga persistentes. Já os casos de reativação da doença são, geralmente, assintomáticos.<sup>(2)</sup>

---

Este protocolo foi elaborado pela Comissão Nacional Especializada em Medicina Fetal e validado pela Diretoria Científica como Documento Oficial da FEBRASGO. Protocolo FEBRASGO de Obstetrícia, n. 16. Acesso: <https://www.febrasgo.org.br/>

Todos os direitos reservados. Publicação da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO).

O vírus pode ser transmitido, durante a gestação, para o feto, pela via transplacentária, levando à infecção congênita pelo CMV, uma das principais causas de perda auditiva neurossensorial e visual permanente e de dano neurológico em crianças. Observa-se que a soroconversão materna durante a gestação (infecção primária) apresenta maior taxa de transmissão vertical. No entanto, em razão das taxas de soroprevalência relativamente altas, a maioria dos casos de CMV congênito resulta de infecções maternas não primárias.<sup>(3)</sup>

## Epidemiologia

O CMV é a infecção viral mais comum no feto. A infecção congênita pelo CMV pode variar de assintomática ao nascimento até a ocorrência de defeitos graves, surdez ou mesmo óbito neonatal. Aproximadamente 40 mil crianças nascem com infecção congênita por CMV, anualmente, nos Estados Unidos, variando em torno de 0,5% a 2%, de acordo com a região estudada. No Brasil, essa frequência é de 1,08%.<sup>(4)</sup>

A taxa de soroprevalência pelo CMV em mulheres em idade fértil está na faixa de 45% a 90% em todo o mundo. Essa taxa aumenta com o avanço da idade, maior paridade e estratos socioeconômicos mais baixos.<sup>(5)</sup> Dados nacionais mostram taxa de soroprevalência de 97%, principalmente em regiões menos favorecidas.<sup>(6)</sup>

Gestantes soronegativas têm chance de 1% a 4% de adquirir a infecção durante a gestação, sendo a maioria delas assintomática. Porém, a taxa de soroconversão pode atingir 15% a 23%, caso a gestante soronegativa conviva em áreas de alta soroprevalência. Além disso, gestantes previamente imunes também possuem risco de reativação ou reinfeção de 10% a 30%. Um estudo nacional observou a presença do vírus em 35% das gestantes previamente imunes, sendo essa frequência duas vezes maior quando estas tinham contato ínti-

mo com crianças em idade pré-escolar. Dessa maneira, alguns protocolos defendem que medidas de higiene devem ser adotadas para prevenir a citomegalovirose congênita.<sup>(4-6)</sup>

Quando a soroconversão ocorre durante a gestação (infecção primária), a taxa de transmissão vertical oscila em torno de 30% a 50%, variando com a idade gestacional, sendo menor no primeiro trimestre (30%) e maior no terceiro trimestre (40% a 70%). No caso de reativação da doença, o risco de transmissão fetal gira em torno de 1% a 2%, e menos de 1% desses casos são sintomáticos ao nascimento.<sup>(6,7)</sup>

Aproximadamente 5% a 10% dos recém-nascidos com infecção congênita são sintomáticos ao nascimento, principalmente nos casos decorrentes de infecção primária materna. Os sintomas incluem icterícia, petéquias, hepatosplenomegalia e trombocitopenia. A taxa de mortalidade pode atingir 10%. O risco de sequelas graves neurológicas varia de 30% a 40%, sendo pior quando a infecção ocorre no primeiro trimestre, com risco de surdez neurossensorial de 40% a 50%.<sup>(8)</sup> Aparentemente, o risco é bastante inferior quando a infecção materna ocorre no segundo ou terceiro trimestre da gestação, variando entre 0 e 8%.<sup>(8)</sup>

Felizmente, a maioria dos casos de infecção congênita pelo CMV é assintomática ao nascimento (85% a 90%), porém não é isenta de risco de sequelas a longo prazo, incluindo aqueles nascidos de mães com infecções não primárias. Entre 8% e 15% desses recém-nascidos podem desenvolver perda auditiva neurossensorial e coriorretinite em torno de 2 a 5 anos de idade, principalmente aqueles que apresentam alta viremia na urina ao nascimento.<sup>(3,9)</sup>

## Triagem sorológica

Atualmente, a triagem para CMV em gestantes não é recomendada na rotina do pré-natal, pois a imunidade materna preexistente não

previne a reativação viral e a reinfeção, nem pode ser usada como controle efetivo para a disseminação ocasional do vírus. Entretanto, alguns especialistas defendem que o conhecimento do *status* sorológico para CMV, de preferência no período pré-concepcional, permitiria adotar práticas higiênicas para possível redução no risco de soroconversão. A não recomendação da triagem sorológica de rotina tem como base os seguintes fatos: ausência de vacina disponível ou tratamento eficaz, difícil determinação do risco fetal na reativação ou reinfeção e imprecisão quanto às sequelas no recém-nascido ante confirmação da infecção fetal (1B).<sup>(9)</sup>

## Diagnóstico laboratorial

A interpretação da sorologia para CMV nem sempre é elucidativa. A infecção primária materna é definida pela soroconversão de imunoglobulina G (IgG) previamente negativa no período pré-concepcional ou pela presença de imunoglobulina M (IgM) e IgG positivas associadas à avidéz baixa da IgG, até o quarto mês de gestação (1B). Em muitos casos, a presença de IgM positiva pode não auxiliar o diagnóstico da infecção aguda, uma vez que esta pode permanecer positiva por mais de um ano. IgM encontra-se positiva em 30% a 50% dos casos de soroconversão (infecção primária) e em menos de 10% dos casos de reativação ou reinfeção por CMV de cepa diferente. Além disso, há alta taxa de falso-positivo e reação cruzada pelos testes imunoenzimáticos. Portanto, a simples presença de IgM não deve ser usada para estabelecer o diagnóstico.<sup>(9)</sup>

Em geral, suspeita de recorrência da infecção ocorre quando há aumento dos títulos de IgG ou nova soroconversão de IgM, na presença de IgG reagente previamente.<sup>(9)</sup> O teste de avidéz de IgG específica para CMV pode auxiliar na datação da provável primoinfecção. A baixa avidéz de IgG, inferior a 30%, associada à

IgM positiva, sugere contato recente com o vírus, em geral, há menos de três a quatro meses. Já a alta avidéz de IgG, com valor acima de 80%, sugere infecção antiga pelo CMV, há mais de quatro meses da data do exame. Apesar de promissor, o teste pode não descartar totalmente o risco de infecção fetal, pois o ponto de corte não está bem estabelecido e existem relatos de CMV congênito em aproximadamente 25% dos casos de avidéz baixa ou intermediária.<sup>(9,10)</sup> No quadro 1, é apresentada a interpretação da sorologia no início da gestação.

### Quadro 1. Interpretação da sorologia para CMV no início da gravidez

Anticorpos	Avidéz de IgG	Interpretação	Implicações
IgM – e IgG –	Não se aplica	Paciente suscetível	Medidas comportamentais para reduzir o risco da infecção primária
IgM + e IgG –	Não se aplica	Pode ser falso-positivo (90%) devido a outro vírus, doença autoimune, métodos laboratoriais	Repetir exame em duas semanas
IgM + e IgG +	Baixa	Infecção recente. Soroconversão é diagnóstico de infecção primária	Conselho sobre a probabilidade de infecção fetal, possíveis sequelas e opções para diagnóstico e tratamento pré-natal
IgM + e IgG +	Alta	Infecção passada <i>versus</i> infecção recorrente. Um aumento significativo (pelo menos o dobro) em títulos de IgG em série sugere reativação ou reinfeção	Conselho sobre baixo risco de infecção fetal, mas possíveis sequelas se o feto estiver infectado
IgM – e IgG +	Não se aplica	Infecção passada. Ausência de um aumento significativo nos títulos de IgG em série sugere ausência de reativação ou reinfeção	Conselho sobre baixo risco de infecção fetal e possíveis sequelas. Não são necessários mais testes

## Diagnóstico ultrassonográfico

O feto pode ou não apresentar alterações clínicas da doença congênita. Os principais achados ultrassonográficos sugestivos de infecção fetal pelo CMV estão apresentados no quadro 2.<sup>(9)</sup>

## Quadro 2. Principais achados ultrassonográficos sugestivos de infecção fetal pelo CMV

Achados	Frequência (%)
Calcificação cerebral	1 a 17
Microcefalia	15
Intestino hiperecogênico	4 a 13
Restrição de crescimento fetal	2 a 13
Cisto subependimário	12
Ventriculomegalia	4 a 12
Hidropsia	8
Hepatomegalia	4
Alteração placentária	4
Calcificação hepática	2

O valor preditivo positivo da ultrassonografia em diagnosticar infecção fetal é inferior a 50%, girando em torno de 35%. Mesmo em casos de infecção primária confirmada, apenas 9% a 15% dos fetos infectados apresentaram sinais ultrassonográficos anormais, sendo estes, principalmente, calcificação intracraniana, microcefalia e intestino hiperecogênico.<sup>(11)</sup>

Quando há suspeita ultrassonográfica e/ou sintomatologia materna sugestiva de CMV, deve ser feita pesquisa sorológica da gestante (1B). Também deve ser oferecida investigação da infecção fetal por amniocentese, para a pesquisa do CMV no líquido amniótico, pela técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR). A coleta deve ser realizada preferencialmente após a 21ª semana e pelo menos seis semanas após a suspeita de infecção materna (1C).<sup>(9)</sup> A especificidade do teste com esses cuidados é de 97% a 100%. Entretanto, a sensibilidade varia entre 45% e 80% e o valor preditivo positivo se aproxima de 100%. Cerca de 10% dos recém-nascidos com PCR negativa no líquido amniótico apresentam PCR positiva na urina ao nascimento.<sup>(9,12)</sup> A positividade do teste confirma a infecção fetal, mas não avalia a gravidade. Nesse aspecto, a ultrassonografia fornece informações importantes a respei-

to do prognóstico fetal. Quando associado à ressonância magnética, é alto o valor preditivo negativo, o que permite tranquilizar quanto ao risco de acometimento fetal. Em uma metanálise recente, entre as anormalidades isoladas descritas, apenas microcefalia foi associada a desfecho ruim (OR: 26,7; IC95%: 1,44–1464).<sup>(12)</sup>

## Prevenção e tratamento

Estudos demonstraram que o fornecimento de informações detalhadas sobre os efeitos do CMV no feto e a sugestão de medidas de higiene permitem reduzir em 75% o risco de infecção primária.<sup>(9)</sup> Evitar contato com secreções e sangue também previne o contágio.<sup>(13)</sup>

Em casos de infecção materna primária pelo CMV, a utilização da imunoglobulina hiperimune (HIG) específica para CMV tem sido estudada na prevenção da transmissão vertical, pela administração quinzenal de HIG (200 UI/kg), e parece haver redução na taxa de transmissão materno-fetal.<sup>(14)</sup> Entretanto, estudos randomizados não comprovaram esses efeitos. Diante dos dados inconsistentes sobre a eficácia do CMV HIG, sua administração está atualmente limitada a protocolos de pesquisa.<sup>(14,15)</sup>

Terapias antirretrovirais experimentais foram investigadas nos últimos anos e há evidências que corroboram o uso de valaciclovir. Em um ensaio clínico randomizado com 90 mulheres grávidas, sua administração, a partir do diagnóstico de infecção primária até a amniocentese, mostrou redução das taxas de transmissão vertical de 30% para 11%. Em ensaio clínico aberto de fase II em gestantes com fetos apresentando sinais ultrassonográficos leves da infecção, o uso de valaciclovir oral (8 g/d) foi associado a maior taxa de recém-nascidos assintomáticos (82%), em comparação com uma coorte histórica não tratada (43%). No entanto, os achados são limitados pelo desenho do estudo aberto e necessitam de confirma-

ção por mais estudos.<sup>(15,16)</sup> A infecção congênita por CMV continua sendo importante causa de defeitos congênitos adquiridos.

Atualmente, não há vacina disponível, sendo a melhor estratégia preventiva a educação da paciente sobre a transmissão, bem como medidas de higiene para reduzir o risco de exposição.<sup>(15)</sup>

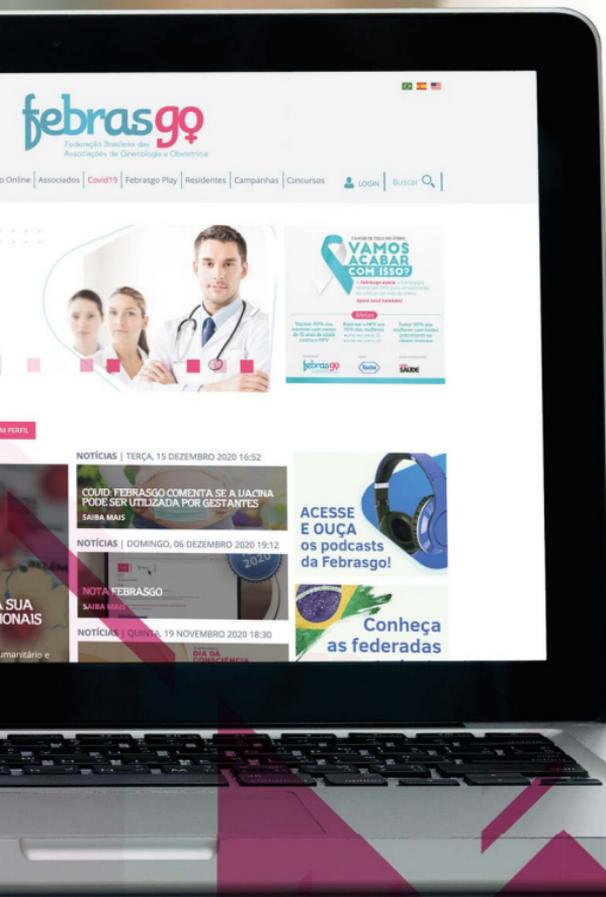
## Referências

1. Buxmann H, Hamprecht K, Meyer-Wittkopf M, Friese K. Primary human cytomegalovirus (HCMV) infection in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(4):45–52.
2. Nigro G, Anceschi MM, Cosmi EV; Congenital Cytomegalic Disease Collaborating Group. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *BJOG.* 2003;110(6):572–7.
3. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(1):86–102.
4. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Aragon DC, Duarte G, Fowler KB, Boppana S, et al. Seroconversion for Cytomegalovirus Infection During Pregnancy and Fetal Infection in a Highly Seropositive Population: “The BraCHS Study”. *J Infect Dis.* 2018;218(8):1200–4.
5. Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Rev Med Virol.* 2010;20(5):311–26.
6. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY. Natural history of congenital cytomegalovirus infection in highly seropositive populations. *J Infect Dis.* 2020;221 Suppl 1:S15–22.
7. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat MV, Fuchs F, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn.* 2013;33(8):751–8.
8. Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte AM, et al. Sequelae of Congenital Cytomegalovirus Following Maternal Primary Infections Are Limited to Those Acquired in the First Trimester of Pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2019;69(9):1526–32.
9. Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C; Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(6):B5–11.
10. Kaneko M, Ohhashi M, Minematsu T, Muraoka J, Kusumoto K, Sameshima H. Maternal immunoglobulin G avidity as a diagnostic tool to identify pregnant women at risk of congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Chemother.* 2017;23(3):173–6.

11. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, et al. imonazzi G, Puccetti C. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(4):380.e1–7.
12. Kyriakopoulou A, Serghiou S, Dimopoulou D, Arista I, Psaltopoulou T, Dinopoulos A, et al. Antenatal imaging and clinical outcome in congenital CMV infection: A field-wide systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;80(4):407–18.
13. Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* Philadelphia PA: Elsevier; 2006. p. 770.
14. Kagan KO, Enders M, Schampera MS, Baeumel E, Hoopmann M, Geipel A, et al. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(3):383–9.
15. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223(3):330-49.
16. 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.* 2016;215(4):462. e1–10.

*Você também pode ler  
os Protocolos Febrasgo online,  
pelo seu computador, tablet ou celular!*

**Acesse:**  
[www.febrasgo.org.br/protocolos](http://www.febrasgo.org.br/protocolos)



**febrasgo**  
Federação Brasileira das  
Associações de Ginecologia e Obstetria

# *Veja alguns dos temas dos Protocolos Febrasgo:*

## *Obstetrícia*

- ▶ Aborto - classificação, diagnóstico e conduta
- ▶ Epilepsia e gravidez
- ▶ Imunização ativa e passiva durante a gravidez
- ▶ Prevenção dos defeitos abertos do tubo neural
- ▶ Gravidez e depressão
- ▶ Cardiopatia e gravidez

## *Ginecologia*

- ▶ Dor pélvica crônica
- ▶ Câncer do colo do útero
- ▶ Insuficiência ovariana prematura
- ▶ Lesões precursoras do câncer de mama
- ▶ Síndrome dolorosa vesical
- ▶ Incontinência urinária de esforço





**febrasgo**  
Federação Brasileira das  
Associações de Ginecologia e Obstetria

COMPORTAMENTO,  
SAÚDE E INFORMAÇÃO



FEITO PARA ELA